



MAURO BUENO DA FONSECA

**ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA APLICADA A
CARACTERÍSTICAS DE ADAPTABILIDADE AO CALOR
EM BOVINOS DA RAÇA SIMENTAL**

LAVRAS – MG

2022

MAURO BUENO DA FONSECA

**ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA APLICADA A CARACTERÍSTICAS DE
ADAPTABILIDADE AO CALOR EM BOVINOS DA RAÇA SIMENTAL**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de Lavras, como parte das
exigências do Programa de Pós-
Graduação em Zootecnia, para
obtenção do título de Mestre.

Prof (a). Dr (a). Sarah Laguna Conceição Meirelles
Orientadora

LAVRAS – MG

2022

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Fonseca, Mauro Bueno da.

Associação Genômica Ampla Aplicada a Características de
Adaptabilidade ao Calor em Bovinos da Raça Simental / Mauro
Bueno da Fonseca. - 2022.

74 p.

Orientador(a): Sarah Laguna Conceição Meirelles.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Lavras, 2022.

Bibliografia.

1. Adaptabilidade. 2. GWAS. 3. Simental. I. Meirelles, Sarah
Laguna Conceição. II. Título.

MAURO BUENO DA FONSECA

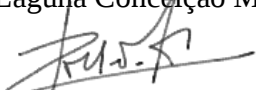
**ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA APLICADA A CARACTERÍSTICAS DE
ADAPTABILIDADE AO CALOR EM BOVINOS DA RAÇA SIMENTAL**

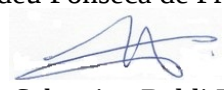
**GENOME-WIDE ASSOCIATION APPLIED TO HEAT ADAPTABILITY
TRAITS IN THE SIMMENTAL CATTLE**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de Lavras, como parte das
exigências do Programa de Pós-
Graduação em Zootecnia, para obtenção
do título de Mestre.

APROVADA em 23 de fevereiro de 2022.


Dr (a). Sarah Laguna Conceição Meirelles – UFLA


Dr. Rilke Tadeu Fonseca de Freitas – UFLA


Dr. Fernando Sebastian Baldi Rey - UNESP

Prof (a). Dr (a). Sarah Laguna Conceição Meirelles
Orientadora

LAVRAS – MG

2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família pelo incontestável apoio e incentivo;

Ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da UFLA, nas pessoas de todos os docentes;

À Professora Dr (a). Sarah Laguna Conceição Meirelles (UFLA) pelos ensinamentos e orientação;

Aos Professores Dr. Fernando Sebastian Baldi Rey (UNESP), Dr. Mateus Pies Gionbelli (UFLA), Dr. Renato Ribeiro de Lima (UFLA), Dr. Rilke Tadeu Fonseca de Freitas (UFLA) e Dr (a). Tathiane Ramalho Santos Gionbelli (UFLA) pela disponibilidade para comporem como membros, as minhas bancas tanto de qualificação quanto de defesa;

À Dr (a). Marielle Moura Baena pelos ensinamentos, pela preciosíssima e incontestável colaboração na execução deste projeto e por compor a banca de qualificação;

À Dr (a). Nedenia Bonvino Stafuzza (IZ) pela também preciosa colaboração e por compor a banca de defesa;

À Dr (a). Alessandra A. Silva pelos ensinamentos e colaboração;

À colega Lavínia Maria Vitor Bráulio, discente do curso de graduação em Medicina Veterinária da UFLA, pela colaboração;

Ao GEMAB - Grupo de Melhoramento Animal e Biotecnologia da Universidade Federal de Lavras e todos os seus membros;

À Casa Branca Agropastoril Ltda., pela cessão de sua propriedade e animais para o estudo e desenvolvimento deste projeto.

A todos vocês, muito obrigado!

RESUMO

O mundo vive uma constante preocupação com a produção de alimentos perante o ininterrupto crescimento populacional. Assim, o Brasil apresenta-se como um promissor produtor para suprir esta demanda, sendo um dos maiores produtores de carne bovina do mundo. Para incrementar suas técnicas de produção e aumentar a oferta de carne, produtores adotam sistemas de cruzamentos entre *Bos taurus indicus* e *Bos taurus taurus*, aproveitando o que de melhor pode trazer esta técnica, como a heterose e a complementariedade. Um dos entraves neste processo é o fato da adaptabilidade ao clima tropical de animais originários de clima temperado. Uma das raças que é utilizada nos cruzamentos no Brasil é o Simental. A seleção genômica, possibilitada pelo GWAS, é uma das alternativas para se amenizar este entrave, nos permitindo identificar variantes genéticas associadas com alguma expressão fenotípica de características de interesse zootécnico. Desta maneira, o objetivo neste trabalho foi identificar regiões genômicas associadas a características relacionadas à adaptabilidade ao calor em bovinos da raça Simental. Foram utilizados 771 animais da raça Simental, genotipados com chip de SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) de alta densidade e 281 animais fenotipados para características de: comprimento de pelos (CP), espessura do pelame (EP), frequência respiratória (FR), número de pelos (NP), temperatura do pelame (TP) e temperatura retal (TR). Após o controle de qualidade, permaneceram informações de 646 animais e 113826 marcadores. Os componentes da variância e os parâmetros genéticos foram estimados através de um modelo “single step” (ssGBLUP), sob inferência bayesiana. As análises de GWAS foram realizadas através do método de regressão corrigida para efeitos aleatórios poligênicos utilizando a função “GWAS” do pacote rrBLUP do programa R estatístico. Através do estudo de GWAS, foram identificados 23 SNPs significativos ($P > 0,04$) para CP; 19 SNPs significativos ($P > 0,04$) para EP; 10 SNPs significativos ($P > 0,04$) para FR; 78 SNPs significativos ($P > 0,04$) para NP; 26 SNPs significativos ($P > 0,03$) para TP; e 107 SNPs significativos ($P > 0,04$) para TR. Os genes presentes que explicam a % da variância genética aditiva, observando os níveis de significância $P > 0,03$ para TP e $P > 0,04$ para as demais características, foram identificados pela ferramenta Ensembl Biomart. A classificação dos genes foi realizada pelo programa DAVID 2021 que revelou termos ontológicos significativos ($P < 0,05$) com possíveis genes candidatos associados à todas as características. Os resultados podem desencadear um melhor entendimento dos mecanismos biológicos e arquitetura genética das regiões reveladas, desde que hajam posteriores estudos que possam validar e aprofundar as associações encontradas, auxiliando na obtenção de uma maior acurácia de predição dos valores genômicos dos animais. Este fato poderá contribuir para a evolução dos programas de melhoramento genético da raça Simental.

Palavras-chave: adaptabilidade, GWAS, Simental, SNP

ABSTRACT

The world is currently concerned with global food production in the face of the uninterrupted population growth. In this scenario, Brazil presents itself as a promising producer to meet this demand, being one of the largest beef producer and exporter in the world. To further improve their production techniques and increase the meat supply, many producers adopt crossbreeding systems between *Bos taurus indicus* and *Bos taurus taurus* cattle, taking advantage of the best that this technique can bring in terms of productivity, such as heterosis and complementarity. One of the obstacles in this process is the tropical climate adaptability of animals originated in temperate climate. One of the breeds that used in Brazil is the Simmental. Genomic selection, made possible by GWAS, is one of the alternatives to alleviate this obstacle, allowing us to identify genetic variants associated with some phenotypic expression of traits of zootechnical interest. Thus, the objective in this study was to identify possible markers associated with genes that interfere in traits related to heat adaptability in Simmental cattle. There were used a total of 771 animals of the Simmental breed genotyped with a high-density SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) chip, and 281 animals phenotyped for characteristics of: cowhide length (CP), cowhide thickness (EP), respiratory rate (FR), cowhide number (NP), cowhide temperature (TP) and rectal temperature (TR). After quality control, information on 646 animals and 113826 markers remained. The variance components and genetic parameters were estimated using a “single step” model (ssGBLUP), under Bayesian inference. GWAS analyzes were performed using the regression method corrected for polygenic random effects using the “GWAS” function from the rrBLUP package of the R statistical program. Through the GWAS study, 23 significant SNPs ($P > 0.04$) were identified for CP; 19 significant SNPs ($P > 0.04$) for EP; 10 significant SNPs ($P > 0.04$) for FR; 78 significant SNPs ($P > 0.04$) for NP; 26 significant SNPs ($P > 0.03$) for TP; and 107 significant SNPs ($P > 0.04$) for TR. The present genes that explain the percentage of additive genetic variance, observing the significance levels $P > 0.03$ for TP and $P > 0.04$ for the other traits, were identified by the Ensembl Biomart tool. Gene classification was performed by the DAVID 2021 program, which revealed significant ontological terms ($P < 0.05$) with possible candidate genes associated with all characteristics. The results can trigger a better understanding of the biological mechanisms and genetic architecture of the revealed regions, as long as there are further studies that can validate and deepen the associations found, helping to obtain a greater prediction accuracy of the animals' genomic values. This fact can contribute to the evolution of the genetic improvement programs of the Simmental breed.

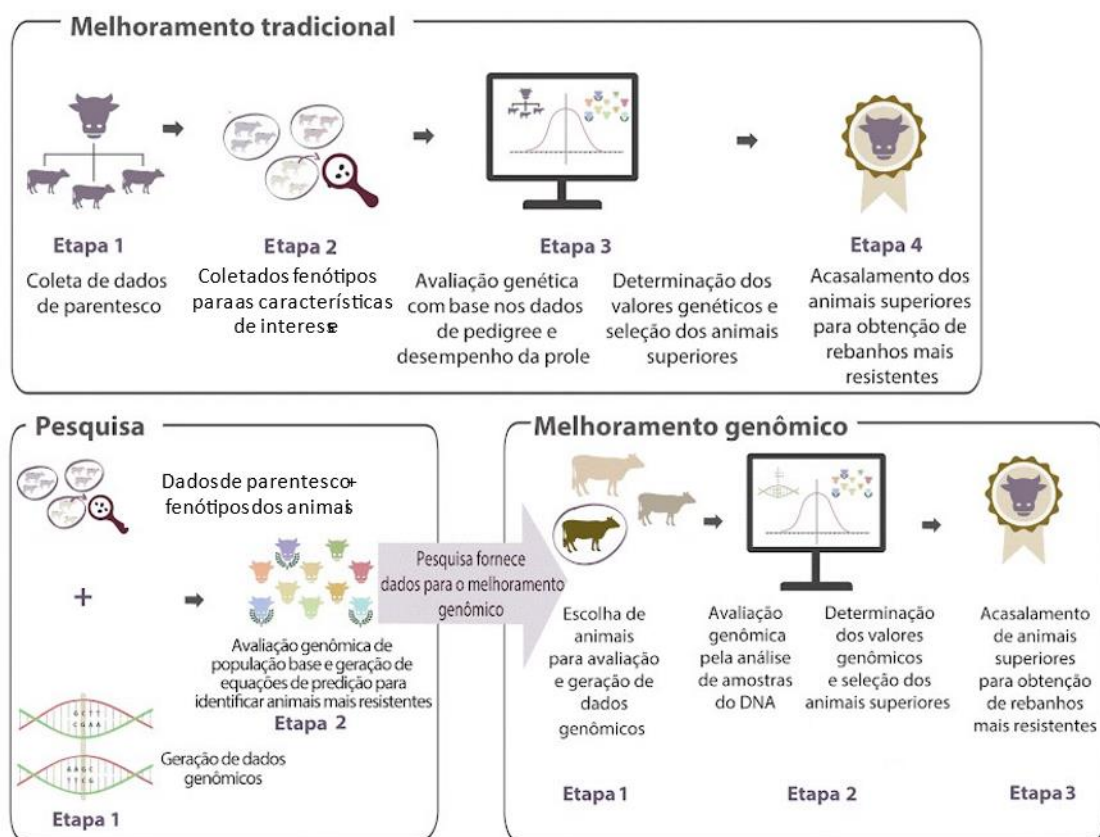
Keywords: adaptability, GWAS, Simmental, SNP

RESUMO INTERPRETATIVO E RESUMO GRÁFICO

O cruzamento entre animais *Bos taurus indicus* e *Bos taurus taurus* é amplamente utilizado para incrementar o sistema de produção no Brasil, aumentando a produtividade dos rebanhos. Porém, a utilização dos animais *Bos taurus taurus* é limitada pela baixa adaptabilidade desses animais ao clima tropical brasileiro. Com o intuito de amenizar esta questão, trabalhos de seleção genômica vem sendo realizados nos rebanhos e uma das maneiras de se iniciar um trabalho de seleção genômica é através do GWAS (Estudos de Associação genômica Ampla), nos permitindo identificar variantes genéticas associadas com alguma expressão fenotípica de características de interesse zootécnico.

Através desse trabalho, foram estudadas características relacionadas à adaptabilidade dos animais ao calor, tais como: comprimento de pelos, espessura do pelame, frequência respiratória, número de pelos, temperatura do pelame e temperatura retal. E posteriormente foram identificadas regiões genômicas associadas à essas características. Foram utilizados animais da raça Simental, genotipados com chip de SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) de alta densidade e fenotipados para tais características de interesse.

De acordo com os resultados encontrados através dos estudos de GWAS, podemos ter uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos e da arquitetura genética dos animais, auxiliando na obtenção de uma maior acurácia de predição dos valores genômicos dos animais, possibilitando contribuir para uma melhor seleção genética relacionada às características de interesse, visando a seleção mais efetiva de animais superiores para tais características, o que pode contribuir para a evolução dos programas de melhoramento genético das raças envolvidas.



SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1	Brasil versus cenário mundial.....	11
2.2	Objetivos e importância dos cruzamentos.....	12
2.3	Heteroze.....	14
2.4	Complementariedade.....	15
2.5	A raça Simental.....	15
2.6	Termorregulação em bovinos.....	16
2.7	Adaptabilidade.....	18
2.8	<i>Bos taurus taurus</i> versus <i>Bos taurus indicus</i>	19
2.9	Genômica, um breve histórico.....	20
2.10	A genômica aplicada ao melhoramento genético.....	21
2.11	Genoma e genômica.....	22
2.12	Marcadores moleculares.....	23
2.13	SNP – Polimorfismos de nucleotídeo único.....	24
2.14	Associação genômica ampla.....	25
3	OBJETIVOS.....	27
4	HIPÓTESE.....	27
5	MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
5.1	Localização e animais.....	28
5.2	Provas de desempenho e características de adaptabilidade.....	28
5.3	Metodologia de avaliação das características morfológicas.....	29
5.4	Metodologia de avaliação das características fisiológicas.....	30
5.5	Coleta de pelo para genotipagem.....	30
5.6	Extração e amplificação do DNA.....	30
5.7	Genotipagem de SNPs.....	31
5.8	Análises	31
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
7	CONCLUSÃO.....	43
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
9	APÊNDICES.....	60

1 INTRODUÇÃO

A necessidade de uma maior produção do setor pecuário para atender à crescente demanda na produção de alimentos, dependerá principalmente do incremento da produtividade animal, o que se torna um desafio constante, devido ao Brasil ser um país de grande extensão territorial, bastante heterogêneo no seu sistema de criação pecuário e limitado às áreas de exploração já existentes, visto que a abertura e incorporação de novas áreas ao sistema está cada vez mais inviável. Dentre as diversas opções para se implementar a produtividade da pecuária brasileira, destacamos o melhoramento do potencial genético dos animais a partir da introdução de raças taurinas e de sua adequação ao clima tropical brasileiro, através da seleção e cruzamentos com as raças zebuínas, que se fazem presente em nosso sistema em sua grande maioria, aproveitando deste cruzamento a heterose e a complementariedade entre raças.

Neste sentido, um dos grandes problemas de se usar animais taurinos em sistemas pecuários no Brasil é o fato da adaptabilidade destes animais ao nosso clima tropical. O Brasil possui grande parte do seu território situado na faixa tropical do planeta, onde eventos climáticos como altas temperaturas e elevada radiação solar provocam o estresse térmico em animais de produção, afetando características produtivas em animais menos tolerantes ao calor. De acordo com Felício (1999), aproximadamente dois terços da produção brasileira de carne bovina são do tipo tropical e o restante é subtropical. O gado taurino, apesar de boas características de desempenho produtivo e de qualidade de carne, é mais afetado com as condições climáticas tropicais se comparado com animais zebuínos, devido a fatores tanto fisiológicos, morfológicos quanto genéticos (MARTELLO et al., 2004; ALMEIDA, 2009).

Uma das alternativas para tentar minimizar o estresse térmico sofrido pelos animais taurinos e maximizar o ganho com a sua utilização nos sistemas pecuários brasileiros é com o advento da genômica.

Desta maneira, através do estudo de associação genômica ampla (GWAS), podemos identificar possíveis marcadores moleculares que estejam associados a regiões genômicas que podem interferir em características de interesse específico, como por exemplo, identificar marcadores relacionados à adaptabilidade ao calor em bovinos taurinos, o que nos permite uma melhor interpretação dos dados genéticos relacionados à esta característica, uma melhor avaliação e por consequência uma seleção mais aprimorada dos animais no sentido de melhor adequação desses genótipos às condições de produção em climas tropicais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Brasil versus cenário mundial

O mundo vive nos dias de hoje uma constante preocupação com a crescente demanda por alimentos. A sociedade está cada dia mais preocupada com a qualidade do que se consome, no que diz respeito a alimentos de origem animal; com a preservação do meio onde estes animais são criados (meio ambiente); e com a maneira com que eles são criados (bem-estar animal). A população mundial vem crescendo a cada dia, fazendo com que cresça também a demanda por alimentos. Desta maneira, a oferta de alimentos, e alimentos com qualidade, tem que acompanhar esse constante crescimento. Segundo a Organização das Nações Unidas – ONU (2014), estima-se que a população mundial irá atingir o número de 9,6 bilhões de habitantes no ano de 2050 e para alimentar toda essa população, a produção mundial de carne bovina terá mais que dobrar e o Brasil deverá aumentar sua produção em até 43,2%. Aguiar (2006) cita que nas próximas décadas, a demanda por proteína para consumo humano aumentará significativamente enquanto a disponibilidade de terras produtivas cada vez mais diminuirá. Neste sentido, há uma grande preocupação mundial com relação à produção de alimentos capaz de atender a esta demanda e o Brasil aparece como um promissor produtor de alimentos saudáveis e de baixo custo. Isto se deve principalmente à sua grande extensão territorial, abundante em pastagens, solos planos a levemente ondulados, condições climáticas adequadas ao crescimento das plantas, água potável, menor custo de mão-de-obra, disponibilidade de tecnologias próprias, além de possuir o maior rebanho bovino comercial apresentando aproximadamente 214,69 milhões de cabeças, segundo dados da Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes Industrializadas – ABIEC (2020) e segundo maior rebanho em números de animais do mundo, ficando atrás somente da Índia. Historicamente, o Brasil pode ser considerado um país rural, apresentando sua economia sustentada pelas atividades agropecuárias. Percebe-se claramente também que o brasileiro é um autêntico consumidor de produtos de origem animal, dentre eles a carne bovina, sendo essa uma proteína indispensável à saúde humana, e como já foi dito anteriormente, um consumidor exigente que busca sempre melhorias na qualidade dos produtos que consome. De acordo com a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico - OCDE (2019) o Brasil é o terceiro maior consumidor de carne bovina do mundo, se falando em kg de carne bovina consumida por habitante, ficando atrás somente dos Estados Unidos e da Argentina, que lidera esta estatística. O mercado externo também tem se mostrado cada vez mais propenso a aceitar negociar a carne brasileira, abrindo suas fronteiras para o nosso produto. O país é o segundo maior exportador mundial de carne bovina, obtendo recorde de exportação em 2019 e 2020, exportando principalmente para a China, Hong Kong, Chile, Rússia, Egito, Arábia Saudita e Filipinas

(ABIEC, 2020). Visto este cenário, uma melhor compreensão das características de interesse econômico ligadas à produção animal, seria essencial para atingir a taxa exigida de expansão da produtividade (SIMIANER, 2016).

2.2 Objetivos e importância dos cruzamentos

O gado taurino, apesar de bom desempenho produtivo e de possuir melhor qualidade de carne, se comparado aos animais zebuínos, sofre com as condições climáticas tropicais, sendo pouco viável sua utilização nos sistemas de criação adotados no país. Contudo, iniciou-se no Brasil, a utilização sistemática do cruzamento entre os bovinos *Bos taurus taurus* e *Bos taurus indicus* que proporciona de forma imediata benefícios como o aumento de peso e melhorias relacionadas à qualidade da carcaça (BIANCHINI et al., 2007).

O cruzamento entre essas duas subespécies geneticamente distintas resulta em animais mais produtivos em ambientes tropicais, sendo este fato devido à heterose e à complementariedade.

No Brasil, produtores e empresas privadas utilizam essa estratégia para aumentar a eficiência produtiva dos seus sistemas de produção promovendo mudanças rápidas em seus rebanhos e atendendo às exigências do mercado (ALENCAR, 2004; BARBOSA, 1990).

De acordo com Andrade (1998), o cruzamento pode ser definido como o acasalamento entre indivíduos de raças diferentes, onde pelo menos um dos indivíduos deve ser de raça pura. Ferraz e Eler (2001) definem cruzamento como sistema de acasalamento entre animais de raças distintas a fim de obter uma maior produtividade em carne ou outra característica de interesse. Ainda de acordo com este mesmo autor, o cruzamento se apresenta como uma das maneiras mágicas de se aumentar rapidamente a produção pecuária, pois se utiliza de fenômenos como a heterose e a complementariedade entre raças.

Segundo Neiva (1998), para a pecuária brasileira, os cruzamentos entre raças taurinas e zebuínas são recomendáveis, permitindo formar com maior rapidez, rebanhos dotados de melhor constituição e de maiores eficiências, tanto produtiva quanto reprodutiva, sendo que é o termo usado para o acasalamento de populações diferentes, ou animais menos aparentados entre si, como linhagens, raças ou espécies. Segundo Penna (2006), depois da seleção, o cruzamento pode ser considerado a mais importante ferramenta do melhoramento animal.

Segundo Andrade (1998), quando se realiza o cruzamento espera-se atingir alguns objetivos, tais como obter o máximo de heterose ou vigor híbrido, o que é conhecido ainda por “choque de sangue”; conseguir uma combinação entre as características das raças utilizadas, como a precocidade e a produtividade das raças europeias associadas à rusticidade das raças zebuínas; conseguir uma maior uniformidade nos produtos, onde animais 1/2 sangue, apresentam uma uniformidade maior que os animais de raças puras, isto é especialmente

importante no momento do abate; e diminuir as diferenças existentes entre os machos e as fêmeas, o que é conhecido como dimorfismo sexual, principalmente no que diz respeito a ganho de peso. Pereira (1998) também cita que o cruzamento entre bovinos objetiva a obtenção de animais mais produtivos, e sob o ponto de vista econômico, mais rentável para a atividade. Este objetivo pode ser alcançado pelo uso de raças selecionadas e geneticamente superiores, e de reconhecida habilidade de produção. Outro objetivo segundo Pereira (1998) é a formação de novas raças, conhecidas como raças “sintéticas” ou raças “compostas”, visando obter um animal com boas características físicas e econômicas para o clima tropical; complementação entre raças, o que ocorre no cruzamento entre raças zebuínas e europeias, onde, as raças zebuínas transferem genes para resistência e rusticidade enquanto as europeias transferem genes relacionados com precocidade e produtividade.

Para Lemos e Valente (1997) os cruzamentos são realizados com a finalidade de se reunir em um só animal às características desejáveis de duas ou mais raças, explorando também os benefícios da heterose.

Os cruzamentos vêm trazendo grandes benefícios para a pecuária de corte, buscando a precocidade sexual e a precocidade ao abate. Segundo Fries (1997), a combinação de efeitos aditivos e de heterose permite reduzir em pelo menos um ano a idade ao primeiro parto e a idade ao abate, o que, juntamente com o aumento da produtividade por vaca, determinam taxa de desfrute pelo menos duplicada. Os cruzamentos entre raças bovinas conseguiram grandes objetivos, quando se aumentou a rentabilidade na pecuária de corte, adquirindo bons índices zootécnicos, principalmente quando se fala na precocidade sexual (VILLARES, 1993). A pura complementariedade permite ainda minimizar problemas como a baixa resistência a parasitas ou a pouca maciez da carne. Ausência de resíduos químicos na carne e sua qualidade como produto serão pré-requisitos para o país disputar mercados à medida que se livra do espectro da febre aftosa. Estes fatores todos conduzirão os produtores comerciais aos cruzamentos.

Santiago (1984), afirma que cruzamentos entre taurinos e zebuínos constituem a solução lógica e prática para a pecuária brasileira, permitindo formar em curto prazo um rebanho com maiores índices de produtividade e rentabilidade. Na mesma linha de pensamento, Teixeira (2001) cita que, em geral, animais de raças zebuínas são cruzados com animais de raças europeias com o objetivo de se obter um animal mestiço combinando a rusticidade do Zebu e a produtividade das raças europeias especializadas. Segundo Chagas (1986), não há mais nenhuma dúvida quanto aos benefícios do cruzamento para a produção de carne. A única pergunta razoável seria: quanto tempo ainda a pecuária de corte poderia ignorar uma sólida potencialidade de 20-25% de vantagem oferecida pelo cruzamento?

2.3 Heteroze

Podemos denominar como heterose ou vigor híbrido, o fenômeno pelo qual os produtos de cruzamentos apresentam desempenhos superiores à média dos desempenhos dos pais. Sendo mais intensa quanto mais afastada geneticamente forem as raças ou linhagens, em relação à sua origem, como por exemplo, no cruzamento entre raças europeias e zebuínas, com o F1 apresentando maior heterozigose e conseqüentemente uma heterose máxima (TEODORO et al., 2001). A heterose ou vigor híbrido, o que é conhecido ainda por “choque de sangue”, e pode ser definida como a superioridade média dos filhos em relação à média dos pais, manifesta-se como, animais mais vigorosos, de maior ganho de peso, mais precoces, mais férteis etc. (ANDRADE, 1998).

Ainda segundo Andrade (1998), para obter este máximo de heterose deve-se trabalhar com animais de raças puras o mais distante filogeneticamente, com maior disparidade genética, como é o caso dos cruzamentos envolvendo raças europeias e indianas. Heterose também se aplica ao fenômeno no qual a descendência de acasalamentos entre linhagens consanguíneas, ou entre populações de raças puras, apresenta desempenhos superiores à média das duas populações, excedendo a melhor destas (PEREIRA, 1999). Para Lemos e Valente (1997) a heterose ou vigor híbrido, sempre deve ser observada como característica economicamente importante em animais mestiços.

A heterose é um fenômeno genético, representado pelo desempenho de um animal cruzado (ou mestiço) em relação à média de seus pais (BARBOSA, 1993).

De acordo com Fries (1997), a heterose é um fenômeno biológico, o qual está à disposição de todos, sem ter nenhum custo adicional. Proporciona características reprodutivas ligadas à adaptação dos animais no meio ambiente e que são benéficas em animais cruzados (FERRAZ; ELER, 2001).

Resultados de heterose, em diferentes espécies animais, têm evidenciado que o nível de heterose é inversamente proporcional à herdabilidade da característica. Sendo assim, a heterose em bovinos é de pouca importância para características pós-desmama, eficiência de conversão alimentar ou composição de carcaça, que são de herdabilidade alta. Por outro lado, níveis mais altos de heterose são relatados para características de baixa herdabilidade, como a fertilidade, sobrevivência e outras características relacionadas com a reprodução (PEREIRA, 1999). Desta forma, Pereira (1998) relata que a heterose proporciona benefícios como: maior velocidade de crescimento, redução da taxa de mortalidade, aumento da eficiência reprodutiva e precocidade nos mestiços, quando comparados com os animais puros. Este efeito é atribuído, principalmente, ao fenômeno da dominância e epistasia.

Segundo Lemos e Valente (1997), a expressão da heterose é mais evidenciada em condições adversas de manejo e alimentação.

2.4 Complementariedade

Segundo Barbosa (1993), a complementariedade entre raças tem como objetivo obter o maior efeito de características desejáveis e um menor efeito de características indesejáveis de raças utilizadas do sistema e melhorar a eficiência de produção. É um fenômeno que consegue agregar características de duas raças em um único animal cruzado, obtendo-se um animal com grandes características adaptativas e produtivas (FERRAZ; ELER, 2001). De acordo com Penna (2006), complementariedade entre raças trata-se de combinar em uma única população as características desejáveis das populações parentais.

Em algumas situações, o melhor tipo de animal ou o mais ajustado às condições do ambiente é aquele com fenótipo intermediário. Por exemplo, animais de tamanho corporal intermediário podem ser mais convenientes nos sistemas de criação a pasto ou por questões de demanda de mercado.

Algumas características são negativamente correlacionadas entre raças e agem de forma multiplicativa sobre a expressão do valor econômico. Por exemplo, raças europeias com maior precocidade de crescimento cruzadas com zebus mais rústicas e resistentes.

Características desejáveis em um animal nem sempre são as mesmas desejáveis em suas crias. Por exemplo, menor tamanho adulto é desejável em vacas, pois significa menores necessidades de manutenção. Entretanto, altas taxas de crescimento são correlacionadas com maior tamanho adulto. Assim, nos bezerros, como o rápido crescimento é importante, maiores tamanhos adultos são favorecidos. Neste caso, o uso de touros de raças de tamanho grande em vacas de pequeno, pode atender a ambos os objetivos e ser conveniente.

As vantagens destes tipos de cruzamento não se devem à heterose, mas a diferentes virtudes das raças paternas e maternas escolhidas, ou seja, as vantagens do sistema dependem da complementariedade entre as raças.

2.5 A raça Simental

A raça Simental existe desde à Idade Média e tem origem no vale do Simmen, região de Berna, noroeste da Suíça. A denominação da raça foi derivada de sua região de origem. Os primeiros registros genealógicos da raça, na Suíça, ocorreram em 1862 quando o governo local implantou medidas de melhoramento genético para garantir o padrão racial (EGITO, 2007). Já a introdução da raça no Brasil, de acordo com a Associação Brasileira de Criadores das Raças Simental e Simbrasil (ABCRSS) se deu em 1904, através de importações da Secretaria de Estado da Agricultura de São Paulo, e nas décadas seguintes ocorreram outras diversas importações desses animais para os estados do Rio de Janeiro e Minas Gerais. Inicialmente, não foi constituído um rebanho significativo devido ao baixo contingente introduzido. Contudo, em

1960, zootecnistas do Ministério da Agricultura empenharam-se em sua preservação e consolidaram os primeiros registros genealógicos. Em 1963 foi criada a Associação de Criadores e desde então essa raça está em grande crescimento no país (EGITO, 2007).

O Simental é uma raça continental apresentando porte grande e de maior peso ao abate. Esses animais acumulam gordura e atingem a puberdade tardiamente, portanto, menos precoces que as raças britânicas. Apesar de apresentarem taxas de crescimento semelhantes às raças britânicas, o bovino continental possui maiores rendimentos de cortes cárneos, mas apresentam menor teor de gordura (CUNDIFF, 2003).

São animais de dupla aptidão, destacando-se na produção de leite na qual o coloca em lugar de destaque dentre as raças taurinas. O leite produzido possui maiores valores de sólidos totais e baixo número de células somáticas se comparada às outras raças. Outra característica importante, presente na raça é com relação à reprodução, na qual a fertilidade atinge índice de 92% e o intervalo entre partos é normalmente curto (EGITO, 2007).

Dentre as linhagens da raça Simental, a linhagem sul africana é a destinada à produção de carne no Brasil, com animais de porte mediano, precoces, com carnes macias e marmorizadas, além de serem melhor adaptados às condições sul africanas, condições estas semelhantes às encontradas no território brasileiro.

No Brasil, a raça Simental é mais utilizada visando cruzamentos, principalmente com animais da espécie zebuína, proporcionando excepcional adaptabilidade, rusticidade e boa habilidade materna (ABA, 2014).

2.6 Termorregulação em bovinos

Entende-se por termorregulação, definida sucintamente, como o conjunto de estratégias empregadas pelos seres vivos para regular a temperatura corporal, sendo este mecanismo fundamental para a adaptação dos animais em diferentes habitats (SOUZA e BATISTA, 2012).

Quanto ao processo de termorregulação, os animais são classificados em endotérmicos e ectotérmicos, baseando-se na principal fonte de calor utilizada para manter a homeotermia. Os animais endotérmicos mantêm a temperatura corpórea dentro de certas demarcações relativamente precárias, mesmo que a temperatura oscile e que sua atividade mude veementemente (BRIDI, 2012).

Os bovinos são animais homeotérmicos, ou seja, mantêm sua temperatura corpórea constante apesar das variações ambientais (SOUZA e BATISTA, 2012; SILVA, 2012). O controle da temperatura corporal é realizado pelo sistema termorregulador do animal, que está localizado no hipotálamo e que detecta as variações do ambiente térmico (CRUZ, 2011).

De acordo com Baêta e Souza (1997), a temperatura corporal média para os animais de produção como os bovinos de corte, é 38,3°C e sua temperatura limitante é 37,7 – 39,1°C, nessas condições, os animais podem expressar naturalmente o seu potencial genético.

Segundo Broom e Johenson (1993), o estresse térmico é um efeito ambiental sobre um indivíduo que coloca uma sobrecarga sobre o seu sistema de controle e pode promover aumento de mortalidade e insucesso com relação ao crescimento e reprodução.

A zona de tolerância ao calor compreende as faixas de temperatura ambiental, abaixo ou acima das temperaturas críticas da zona de termoneutralidade, onde a dissipação ou a produção e conservação de calor são eficazes em manter a temperatura interna estável (TITTO, 1998). Segundo Nobre et al. (2013) as formas evaporativas de perder calor, respiração e sudorese são mais eficientes em algumas espécies do que em outras. Ainda segundo os autores, fatores como umidade do ar, temperaturas elevadas e radiação solar são os principais agentes causadores de estresse térmico por calor ou frio em animais, que respondem por meio de alterações fisiológicas e comportamentais. A zona de termoneutralidade é atingida quando a regulação da temperatura corporal é controlada por processos físicos não evaporativos, a frequência respiratória é normal, não ocorre sudorese, o custo fisiológico é mínimo, a retenção de energia da dieta é máxima e a produção é otimizada (BACCARI JR., 2001). Porém, a zona de termoneutralidade é variável de acordo com a idade, sexo, raça, estado produtivo, entre outros fatores (SILVA, 2000).

Segundo Pires e Campos (2008), a temperatura e umidade do ar, a radiação solar e a velocidade do vento são os elementos meteorológicos que afetam a produção animal. A alta radiação solar e, sobretudo o aumento da temperatura, promove a redução de ingestão de alimento pelo animal, disfunção da tireoide, elevação da temperatura corporal e da frequência cardíaca e respiratória, sudorese e gastos de energia para dissipação do calor (SILVA e SOUZA, 2013).

A regulação da temperatura corporal é realizada por mecanismos de *feedback* controlados pelo hipotálamo (MATARAZZO, 2004). O controle da temperatura corporal é realizado pelo sistema termorregulador, regulado pelo hipotálamo. De acordo com Lista et al. (2005), sob temperaturas elevadas as células termo receptoras periféricas são estimuladas a enviarem ao hipotálamo anterior a mensagem de perda de calor, enquanto sob baixas temperaturas, essas células enviam ao hipotálamo posterior a determinação de ganho de calor. Sob condições climáticas adversas às ideais, os animais acionam seu sistema de termorregulação para manter a temperatura corporal, promovendo dissipação de calor ou mesmo adquirindo calor. Todo esse processo requer gastos de energia e essa, que antes seria convertida em produção é perdida por um processo de defesa do próprio organismo. Entretanto, se os animais forem mantidos em ambiente de termoneutralidade, o gasto de energia para sua manutenção seria mínimo e constante, não havendo desvio de energia para manter a temperatura

corporal (MEDEIROS e VIEIRA, 1997). A manutenção da temperatura corporal (normotermia) ocorre por processos de troca entre o animal e seu ambiente (AZEVEDO et al., 2008). Os bovinos são animais homeotérmicos, mantendo a sua temperatura corporal constante pelo fluxo de calor determinado por processos que dependem da temperatura e da umidade do ambiente, até certos limites, apesar das variações do ambiente (URIBE-VELASQUEZ et al., 2001). Para Silanikove (2000), a habilidade em regular a temperatura interna é uma adaptação evolutiva que permite aos animais homeotérmicos minimizar problemas provenientes da variação da temperatura ambiente.

Quando os animais estão sob estresse devido ao frio é necessário a produção de calor (termogênese) que pode ser adquirido pelo maior consumo de alimentos o que produzirá calor endógeno devido à elevação da taxa metabólica. Sob estresse devido ao calor, o animal diminui a ingestão de alimentos para produzir menor calor interno e dissipá-lo para o ambiente através de mecanismos da termólise como a condução, convecção, radiação e evaporação (ALMEIDA, 2009).

Quando a temperatura está elevada, a carência ou excesso de umidade são prejudiciais (ROBERTO, 2012). Em alta temperatura e umidade o animal tem dificuldade em dissipar o calor através da respiração (GRACIANO, 2013).

Se o animal está na zona de termoneutralidade, 75% da perda de calor ocorre por condução, convecção ou radiação. Já a perda de calor por evaporação ocorre através da produção de suor, saliva e excreção por vias respiratórias, transpiração e respiração. Essas últimas são dependentes da umidade relativa do ar (AZEVEDO e ALVES, 2009; ROBERTO, 2012).

2.7 Adaptabilidade

A adaptação, do ponto de vista biológico, é definida como a associação de características anatômicas, morfológicas, bioquímicas, fisiológicas, genéticas e comportamentais visando promover o bem-estar e a sobrevivência do animal em determinado ambiente (SILVA, 2000).

Segundo Glessner et al. (2004), a adaptação pode promover ajustes a nível genético ou fenotipicamente em um organismo de acordo com determinada condição do meio ambiente. Portanto, todas as características envolvidas com a produção, conservação e dissipação de calor, bem como características de pele e pelame são primordiais para a adaptação do animal em estresse térmico.

O Brasil possui cerca de dois terços de seu território situado na faixa tropical do planeta, onde predomina altas temperaturas, consequência da elevada radiação solar incidente, além de elevada umidade relativa e baixa movimentação do ar, o que pode provocar um estresse térmico em animais de produção (MARTELLO et al., 2004; ALMEIDA, 2009).

O ambiente com seus elementos meteorológicos exerce influência direta sobre o desempenho do animal, positivamente ou negativamente. Fora da zona de termoneutralidade, funções reprodutivas, assim como o desempenho produtivo e parâmetros fisiológicos são afetados negativamente.

O pelame é um dos meios de proteção térmica do animal, sendo uma barreira ao fluxo de calor devido a sua estrutura física, tipo de fibra e principalmente pelo aprisionamento de ar entre os pelos (SILVA, 2008). A temperatura da superfície do pelame é uma resposta fisiológica que mostra os níveis de uso da termorregulação pelo animal. Quando maior esse valor, maior é o estresse que o animal está submetido (SILVA FILHO, 2013).

De acordo com Silva (1999), o ideal em condições climáticas tropicais é o pelame menos espesso possível, curto e bem assentado, associado a uma epiderme pigmentada e pelagem clara. A epiderme pigmentada evidencia a presença de melanina que protege os animais contra a radiação ultravioleta e, os pelos claros refletem a radiação incidente.

O número de pelos por unidade de área, o ângulo de inclinação do pelo em relação à epiderme, o diâmetro e comprimento do pelo são características relacionadas à transferência térmica da pelagem. Portanto, quanto maior o número de pelos, maior inclinação e menos grossos forem, menor a quantidade de energia térmica conduzida (SILVA, 2000).

A sudorese também é uma característica adaptativa do animal e é dependente da temperatura da pele, da umidade relativa do ar, da densidade, do funcionamento das glândulas sudoríparas e da espessura do pelame (AZEVEDO e ALVES, 2009).

O aumento da frequência respiratória é um dos primeiros sinais visíveis de animais submetidos ao estresse térmico (MARTELLO et al., 2004). Os animais que apresentam menor frequência respiratória são mais tolerantes ao calor segundo Moraes (2010). Valores de frequência respiratória de 40 a 60, 60 a 80, 80 a 120 e 200 movimentos/minuto são baixo, médio, alto e severo índices de estresse térmico em ruminantes, respectivamente. Em bovinos estressados, devido ao calor, 30% de suas perdas evaporativas ocorrem pelo aumento da frequência respiratória e 70% pela sudorese (SILVA, 2000). Na zona de termoneutralidade, a frequência respiratória varia entre 24 a 36 movimentos/minuto e acima de 26°C começa a aumentar (BACCARI Jr., 2001).

2.8 *Bos taurus taurus* versus *Bos taurus indicus*

Os animais *Bos taurus indicus* são reconhecidamente mais tolerantes ao clima tropical, principalmente quanto ao calor quando comparados aos bovinos *Bos taurus taurus* (TUNER, 1980). Ao comparar animais *Bos taurus taurus* e *Bos taurus indicus*, Hansen (2004) observou que animais de origem zebuína são mais adaptados ao clima tropical pois, produzem menor calor metabólico, associado a melhor capacidade de termólise, dentre outros fatores.

A menor produção de calor metabólico ocorre devido à queda de consumo de oxigênio e consequente diminuição do metabolismo. Deste modo, os zebuínos apresentam metabolismo mais baixo do que os animais das raças taurinas (CARVALHO, 2011).

Outra característica que comprova a maior resistência ao calor por animais *Bos taurus indicus* quando comparado aos *Bos taurus taurus*, encontra-se nas glândulas sudoríparas. Falcon (1997) relata as diferenças entre o diâmetro e o formato das glândulas sudoríparas entre diferentes raças bovinas. Enquanto o taurino possui o formato enovelado e diâmetro de 100 mm, no zebuíno ocorre o formato saculiforme e diâmetro entre 180 a 200 mm, além de serem mais próximas à superfície, facilitando a secreção e excreção do suor.

Segundo Bianchini et al. (2007), animais de raças taurinas possuem também menor área de tecido ocupada por glândulas sudoríparas, o que pode indicar maior dificuldade de adaptação a climas tropicais. Já os zebuínos possuem maior número de glândula sudoríparas, consequência da adaptação e da seleção genética realizada visando à termotolerância ao longo dos anos (HANSEN, 2004; SILVA, 2012).

A espessura da pele entre *Bos taurus* e *Bos indicus* também são divergentes. Em animais taurinos a espessura está em torno de 8,15 mm e de zebuínos de 5,75 mm, o que comprova a maior adaptabilidade de uma subespécie sobre a outra (McDOWELL, 1974).

Com relação também à pelagem, algumas raças taurinas apresentam normalmente pelos mais longos no inverno que caem nas estações mais quentes, dando lugar a pelos menores e mais assentados. Assim, os animais que realizam essa troca com eficiência sofrem menos com o estresse térmico (SOUZA, 2009).

As raças zebuínas apresentam em sua maioria, a epiderme mais pigmentada que as raças taurinas. Contudo, animais com pele despigmentada sofrem mais com os efeitos da radiação ultravioleta.

Segundo Castanheira (2009), a faixa de temperatura ambiental ideal também difere entre raças sendo que para bovinos de origem europeia está entre 0°C e 16°C, para bovinos zebuínos entre 10°C e 27°C e, animais cruzados de 0°C a 35°C.

2.9 Genômica, um breve histórico

A mais importante descoberta do século 20 foi a da estrutura da molécula de DNA, em 1953, por James Watson e Francis Crick. Posteriormente, em 1975 foi descrito o sequenciamento do DNA pelo método de Sanger, e desde então esse fato tem contribuído para um crescimento importante na área do melhoramento genético animal. Com esse sequenciamento foi possível identificar a sequências dos nucleotídeos do DNA o que deu início ao mapeamento genômico de diversas espécies (CARVALHO, 2016). Os avanços nas

tecnologias genômicas permitem hoje a genotipagem de centenas de milhares de marcadores de DNA espalhados por todo o genoma, em um processo rápido e acessível (KHATKAR; RANDHAWA; RAADSMA, 2014). A inclusão dessa informação nas avaliações genéticas permite melhores previsões e decisões de seleção (BERRY; KEARNEY, 2011; MEUWISSEN; HAYES; GODDARD, 2001).

Marcadores genômicos, tais como o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), podem ser usados em estudos de associação genômica ampla (GWAS), a qual é uma estratégia já bem estabelecida para a identificação de regiões genômicas relacionadas com características de interesse em diversas espécies (HU; PARK; REECY, 2016).

2.10 A Genômica aplicada ao melhoramento genético

A correta identificação dos indivíduos geneticamente superiores para características de importância econômica é decisiva para o sucesso de um programa de melhoramento genético. Não por acaso, os métodos usados na identificação desses indivíduos têm evoluído desde a domesticação dos bovinos. Partindo da simples avaliação visual, chegou-se às atuais avaliações genéticas nas quais, por meio de complexos modelos genéticos-estatísticos, são combinados dados fenotípicos e genealógicos, permitindo a predição do valor genético de cada indivíduo para as diversas características de interesse econômico.

Atualmente, esses valores são disponibilizados na forma de Diferenças Esperadas nas Progênies (DEPs), que é a metade do valor genético predito e representa o desvio esperado da média dos filhos de um dado indivíduo para uma determinada característica em relação à base genética da população avaliada. Quanto mais precisa for a DEP, maior será o progresso genético obtido ao se utilizar essas informações na seleção.

Nos últimos anos, com a rápida evolução e popularização das tecnologias da genética molecular, as quais permitem acessar e manipular o genoma, diversas abordagens para o uso desse conhecimento começaram a surgir no cenário do melhoramento genético, com o objetivo de aumentar a acurácia das avaliações genéticas.

O principal ponto na melhoria nos índices de produção é a obtenção de valores genéticos acurados. O melhoramento genético tradicional possivelmente continuará sendo crucial na melhoria genética em características produtivas dos animais domésticos (KADARMIDEEN, 2010). Porém, a inclusão de informações moleculares tem se mostrado importante em programas de melhoramento uma vez que, complementam os bancos de dados das análises genéticas, ajudando nas decisões de seleção, principalmente de animais jovens (DEKKERS, 2004; DJARI et al., 2013).

As previsões baseadas em informações de pedigree usam o parentesco assumido entre os animais, não considerando similaridade entre indivíduos teoricamente não relacionados. A

informação genômica corrige esse viés adicionando a informação real de parentesco entre os animais, fazendo com que a matriz de parentesco tradicional seja substituída pela matriz de parentesco genômico (DAETWYLER et al., 2013; VANRADEN, 2008).

Comparando com a seleção tradicional, a inclusão da informação genômica resulta em consideráveis benefícios na resposta à seleção de animais jovens, que ainda não tiveram seus fenótipos coletados, com potencial redução dos custos em até 90% dos programas de melhoramento genético, reduzindo o intervalo entre gerações, antecipando decisões de seleção e melhor controle do nível endogâmico do rebanho (MEUWISSEN; HAYES; GODDARD, 2001; PRYCE; HAYES; GODDARD, 2012; SCHAEFFER, 2006).

García-Ruiz et al. (2016) demonstraram a importância da seleção genômica na raça Holandesa nos Estados Unidos, sendo sua importância comparada com a da inseminação artificial na época de sua introdução.

No entanto, essa novidade, a genômica, trouxe um vasto grupo de conceitos novos e diferentes para o cotidiano do melhorista selecionador como por exemplo, os marcadores moleculares, o *chip* de SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único e GWAS – Estudo de Associação Genômica Ampla.

2.11 Genoma e Genômica

Genoma é o conjunto completo do material genético de um organismo, sendo constituído por moléculas de DNA, as quais são formadas por sequências de pares de nucleotídeos. Um nucleotídeo do DNA é formado por uma pentose, um grupo fosfato e uma das seguintes bases nitrogenadas: adenina (A), citosina (C), timina (T) e guanina (G). Toda a informação hereditária está codificada no genoma. Segmentos de DNA formam os genes, os quais são responsáveis pela expressão das características que medimos. Estima-se que o genoma bovino seja composto por cerca de 22 mil genes e 2,87 bilhões de pares de nucleotídeos.

Genômica é a área da ciência que se ocupa com o estudo do genoma. Estudos de genômica envolvem mapeamento genético, sequenciamento de genes ou de genomas completos de organismos selecionados, organização dos resultados em bancos de dados acessíveis e desenvolvimento de aplicações para os dados genômicos em áreas de interesse como Biologia, Medicina e Zootecnia. Nas últimas décadas, grandes avanços foram obtidos em genômica devido à fantástica evolução de tecnologias ligadas à informática e eletrônicas as quais permitiram o acesso a esses dados e sua manipulação.

2.12 Marcadores moleculares

Técnicas capazes de detectar variações ao nível do DNA, desenvolvidas a partir das últimas décadas do século passado têm sido utilizadas em diferentes estudos para desvendar, com maior acurácia, o estado atual de diferentes espécies, auxiliando decisões importantes relativas à manutenção e ao manejo reprodutivo, à intensidade de seleção que se pode aplicar sobre o plantel visando otimizar a variabilidade genética existente e sua utilização.

Os marcadores moleculares são variações no genoma que podem caracterizar as diferenças genéticas entre dois ou mais indivíduos e são analisados com auxílio de diferentes metodologias de biologia molecular. Quando os marcadores moleculares se mostram associados às características de produção ou a alguma doença genética, eles podem contribuir para o processo de melhoramento genético. Assim, eles são ferramentas adicionais para melhorar a eficiência dos processos de seleção e sua utilização pode prover mais segurança na escolha dos pais das futuras gerações.

Entende-se por marcadores moleculares toda e qualquer característica herdável presente no DNA e que diferencia um indivíduo do outro. Essas “marcas” são alterações na sequência de nucleotídeos de uma molécula de DNA denominados de polimorfismo (SOLOMON, 1991).

A principal aplicação dos marcadores moleculares em programas de melhoramento genético animal tem sido em análises de paternidade que fornecem informações exatas de pedigree, no diagnóstico de doenças monogênicas e no auxílio da estimativa do valor genético do animal, aumentando a acurácia de predição (TIZIOTO, 2014).

Existem alguns pontos fundamentais para o uso do marcador molecular. O primeiro é que o marcador deve ser herdável e de fácil avaliação, ou seja, possuir um valor de herdabilidade próximo a um. Outro ponto importante é estar ligado ao alelo ou gene de interesse, pois assim, eles tendem a ficarem juntos na seleção e sempre que um indivíduo expressar o fenótipo do marcador, ele deverá expressar também o fenótipo do gene desejado (RAMALHO et al., 2008).

A maior vantagem da utilização de marcadores moleculares é devido à variabilidade observada em uma molécula de DNA, na qual consegue-se um número de marcadores suficientes para marcar todos os alelos ou genes de uma espécie. A desvantagem é o fato de que as técnicas laboratoriais são ainda mais onerosas se comparada às outras técnicas (RAMALHO et al., 2008).

Existem diferentes tipos de marcadores moleculares, sendo que inicialmente estudou-se o marcador molecular conhecido como polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição, o RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) em suínos e bovinos. Em seguida, nos anos 90, identificaram tipos de marcadores como os microsatélites em suínos, bovinos e equinos. Após avanços tecnológicos, surgiram metodologias de alto desempenho e de baixo

custo para a prospecção de marcadores moleculares do tipo SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) (CHARDON et al., 1985), sendo este último o mais utilizado atualmente.

2.13 SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único

Dentre os diversos tipos de marcadores moleculares existentes, aqueles do tipo polimorfismo de única base (SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*) têm papel de destaque na genômica atual.

O SNP é uma variação genética em um único nucleotídeo. Um exemplo de um SNP é a alteração do segmento de DNA “AAGGTTA” para “ATGGTTA”, onde o segundo A (adenina) da primeira sequência foi substituído por um T (timina). Não somente a substituição pode ocorrer, também pode ter uma mutação por adição ou deleção de uma única base, chamados de *indels*. Estas mutações ocorrem raramente e a maioria desse polimorfismo ocorre em regiões que não codificam (CHO et al., 1999). Essas alterações podem ser provocadas por erros de incorporação de bases durante a replicação da molécula de DNA ou em outros casos, são causadas por agentes ambientais.

As substituições mais frequentes observadas no DNA envolvem bases nitrogenadas de mesma característica estrutural, ou seja, são trocas entre duas purinas (A/G ou G/A) ou duas pirimidinas (C/T ou T/C) e são denominadas de transições. As transversões são substituições de uma purina por uma pirimidina ou o contrário. Quando mutações ocorram em células germinativas, sejam transmitidas às gerações seguintes e permaneçam na população a uma frequência mínima de 1% passam a ser denominadas de polimorfismos (KWOK & GU, 1999).

Segundo Arbex (2009), os SNP são polimorfismos de evolução lenta, responsáveis pela formação de novos alelos, os quais representam diferentes formas com que um gene pode se apresentar. Essas formas podem ser bi, tri ou tetra-alélicas, ou seja, podem possuir duas, três ou quatro formas diferentes, sendo que os SNP bi alélicos são os mais comuns (CRISTIANINI; HAHN, 2007).

Os SNPs são variações abundantes no genoma, presentes em indivíduos de uma mesma espécie ou de espécies próximas (JORDAN et al., 2002). Eles podem ocorrer em regiões codificadoras, mas na maioria das vezes são encontrados em espaços intergênicos, com funções distintas como de regulação gênica por exemplo. A substituição de um único nucleotídeo pode levar à substituição de um aminoácido na proteína e, conseqüentemente a perda da função da mesma e alteração fenotípica (SOORI et al., 1999).

Em regiões codificadoras, quando resultam em uma substituição de aminoácido na sequência proteica, são denominados não-sinônimos. Mesmo esses SNPs não alterando a sequência proteica, eles podem modificar a estrutura e a estabilidade do RNA mensageiro, e,

consequentemente afetar a quantidade produzida de proteína. Esta também pode ser afetada quando ocorrem alterações nas regiões não traduzidas do RNA mensageiro.

Em adição, polimorfismos gênicos podem promover processamentos alternativos, geração ou supressão de códons de terminação, alteração nos códons de iniciação da tradução e alterações no padrão de expressão de genes quando a troca de bases ocorre em sequências promotoras (GUIMARÃES e COSTA, 2002).

De acordo com Nakaya et al. (2007) polimorfismos intrônicos ganharam importância pelo fato de não mais poderem ser descartados como possíveis responsáveis diretos por alterações fenotípicas. Sabe-se que RNAs não-codificantes transcritos a partir de regiões de íntrons (micro-RNAs) estão envolvidos em diferentes processos biológicos tais como os controles transcricional e pós-transcricional da expressão gênica.

Kwok et al. (1996) comenta que métodos de genotipagem de SNP foram desenvolvidos no final da década de 90 e a partir deste momento passou a ser o marcador molecular mais utilizado devido às suas várias vantagens como a possibilidade de detecção de grande quantidade de polimorfismos de alelos de um mesmo gene, ser codominante e por ser o marcador de maior abundância no genoma, além de ser, entre todos os marcadores, o que permite identificar mais polimorfismos entre os indivíduos.

De forma geral, os estudos de genômica envolvendo SNPs, podem ser, dependendo de seu objetivo principal, didaticamente, divididos em Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS – *Genome-Wide Association Studies*) e Seleção Genômica. Em GWAS, o principal objetivo é usar os SNPs para identificar regiões do genoma relacionadas com a expressão de características de importância econômica ou com a regulação de alguma rota metabólica importante. A seleção genômica, por sua vez, objetiva usar os SNPs como ferramentas auxiliares na predição de DEPs mais acuradas, contribuindo para um processo de seleção mais eficaz.

2.14 Associação genômica ampla

A partir do início do século XXI, os avanços biotecnológicos permitiram a genotipagem de centenas de milhares de SNPs espalhados por todo o genoma, possibilitando estudos tais como os Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS) e a Seleção Genômica (SG) a serem realizados em diferentes espécies de animais e vegetais (HABIER; FERNANDO; DEKKERS, 2007).

Estudos de associação genômica ampla (GWAS) são utilizados principalmente para identificar associações entre regiões cromossômicas complexas, ou seja, controladas por múltiplos genes. Os marcadores moleculares do tipo SNP são os mais utilizados para identificar essas regiões ao longo do genoma e então, associá-las as características de interesse. O GWAS

testa a associação entre cada *SNP* com a característica, sendo que associações significativas ocorrem quando o marcador molecular está em desequilíbrio de ligação com a mutação causal que afeta a característica (HAYES e GODDARD, 2010).

Os estudos de GWAS tem caráter inovador, permitindo a identificação de associações entre milhares de loci genômicos e características complexas, aumentando o entendimento sobre a base genética destas. A metodologia foi inicialmente desenvolvida para estudos epidemiológicos em humanos (MCCARTHY et al., 2008), entretanto vem sendo aplicada em diferentes espécies animais e vegetais (BARBAN et al., 2016; SANTANA et al., 2014; WOLFE et al., 2016). Os estudos buscam associar regiões do genoma com fenótipos de interesse, a fim de identificar possíveis regiões de maior efeito sobre a característica e posterior investigação de funções biológicas, visando aumentar a compreensão da influência genética sobre a expressão fenotípica (YANG et al., 2013).

A partir dos estudos de genômica, pode-se conhecer informações importantes do genoma, que antes eram desconhecidas na área de melhoramento genético animal. Com esses novos estudos, tornou-se possível a investigação e o melhor conhecimento sobre a arquitetura genética das características de interesse zootécnico e econômico. Portanto, estudos de GWAS (*Genome-Wide Association Study*) estão sendo utilizados na busca por variantes genéticas associadas com a expressão fenotípica de diversas características encontradas nas populações animais (WELLER e RON, 2011; VISSCHER et al., 2012; LIU et al., 2013; PONSUKSILI et al., 2014).

O genoma bovino (*Bos taurus*) é composto por mais de 2670 milhões de pares de base, sendo aproximadamente 94% distribuídos nos 29 cromossomos autossômicos, 5% no cromossoma sexual X e o restante no cromossomo sexual Y e DNA mitocondrial (GEER et al., 2009). De acordo com Matukumalli et al. (2009), o sequenciamento deste genoma bovino possibilitou o desenvolvimento de painéis de alta densidade com grande número de marcadores moleculares tipo *SNP* que são distribuídos ao longo de todo genoma com grande potencial para capturar boa parte da variação genética de determinadas características. Esse fato permitiu a detecção de *QTL* (*Quantitative Trait Loci*) para diferentes características complexas por meio dos estudos de GWAS (HAYES et al., 2007; CALUS et al., 2009; WU et al., 2014).

Estudos GWAS são estudos que buscam associação entre os polimorfismos (marcadores) do genoma e algum fenótipo de interesse econômico. Porém, existem milhares de polimorfismos no DNA (sendo o *SNP* o mais abundante), o que torna o problema bem complexo, devido à sua dimensão. Na estatística, estes estudos buscam detectar dentre os milhares de covariáveis possíveis (*SNPs*) quais realmente influenciam dado fenótipo. Mesmo com sua complexidade, estudos do tipo, que utilizam painéis de genotipagem de alta densidade, têm se mostrado uma poderosa ferramenta para identificar variações genéticas responsáveis por características fenotípicas de interesse (CORNELIS et al. 2010).

Os estudos de GWAS são baseados no desequilíbrio de ligação (LD) entre os marcadores moleculares e variantes causais (BOLORMA et al., 2013), sendo que, quanto maior a densidade dos painéis de marcadores, maiores tendem a ser os níveis de LD (RINCON et al., 2011). Uma das pressuposições dos estudos de GWAS é que pelo menos um marcador do tipo SNP esteja em LD com os genes ou regiões genômicas relacionados com a característica de interesse (CANTOR; LANGE; SINSHEIMER, 2010). Assim, a utilização da GWAS visa identificar marcadores SNPs associados com a característica de interesse e explorar regiões do genoma em que esses SNPs estão inseridos, de modo a encontrar genes e/ou QTLs relacionados à expressão fenotípica dessas características (UTSUNOMIYA et al., 2013). Diferentes sequências de uma mesma região genômica podem ser mais frequentes em indivíduos com determinado padrão fenotípico, sugerindo possível associação estatística entre a característica analisada e o *locus* (QTL) (RESENDE et al., 2012).

Uma análise de GWAS pode apresentar em média 50 mil SNPs, o que torna o modelo estatístico de alta dimensão, uma vez que cada SNP é um candidato a interferir no fenótipo. Surge assim, um problema referente à escassez de graus de liberdade para estimar o efeito desses marcadores. Uma alternativa para contornar tal situação, é o emprego de metodologias de regressão Ridge (RR de Whittaker et al., 2000) ou assumir os marcadores como efeitos aleatórios, pois deste modo, tal ajuste não consome graus de liberdade, logo, os efeitos dos marcadores poderiam ser estimados simultaneamente (RESENDE, et al., 2012).

Assim, o GWAS mostra-se ser uma poderosa ferramenta que permite conhecer como a genética se manifesta pela expressão de fenótipos de importância econômica através desses estudos de associação com esses fenótipos (CASAS et al., 2000).

3. OBJETIVO

O objetivo neste trabalho foi identificar regiões genômicas associadas a características relacionadas à adaptabilidade ao calor em bovinos da raça Simental.

4. HIPÓTESE

Existem marcadores moleculares que são associados às características de adaptabilidade ao calor em bovinos da raça Simental.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Localização e animais

Os animais utilizados neste trabalho são provenientes da Fazenda Santa Éster, de propriedade da Casa Branca Agropastoril Ltda., localizada no município de Silvianópolis em Minas Gerais, Brasil, de latitude 22° 01' 46" S, longitude 45° 50' 06" W, altitude 897 metros e caracterizado por um clima subtropical úmido com temperatura média anual de 19,9 °C.

Foram utilizados 771 animais, machos e fêmeas da raça bovina Simental, linhagem sul-africana, os quais foram genotipados em chip de SNP (n = 771). Deste total, 281 animais foram mensurados para as características de adaptabilidade. Os animais da raça Simental mensurados apresentavam pelagem padrão da raça, ou seja, vermelha e branca. A idade média dos animais era de 15 meses e receberam água e a suplementação nutricional em cocho coberto, em sistema de pastejo semiextensivo, exceto o grupo dos animais que foi fenotipado (n = 281), sendo estes criados em confinamento na maioria das provas realizadas.

5.2 Provas de desempenho e características de adaptabilidade

Para a obtenção das características de adaptabilidade (medidas morfológicas e fisiológicas) os animais foram direcionados ao curral de manejo 12 horas antes, sem acesso à sombra, até que iniciassem as mensurações, quando os animais foram conduzidos ao tronco de contenção coberto.

As medidas morfológicas e fisiológicas, como mencionado, foram obtidas durante as avaliações genéticas dos animais realizadas durante as provas de desempenho zootécnico realizadas em parceria entre a Casa Branca Agropastoril e a Universidade Federal de Lavras, sendo elas também incluídas nesses processos de avaliações dos animais. Foram realizadas ao longo deste estudo, nove provas de desempenho zootécnico, sendo que nas quatro primeiras provas, foram realizadas cinco etapas de mensurações com intervalos de 28 em 28 dias entre elas, com a participação de 153 animais (n = 153) e nas cinco provas posteriores, foram realizadas apenas três etapas de mensurações das características, também mantendo o intervalo citado acima, com a participação de 128 animais (n = 128), totalizando a quantidade de animais fenotipados (n = 281). As características CP, FR e TP foram mensuradas em 153 animais nas quatro primeiras provas e em 128 animais nas cinco provas posteriores; a característica EP, em 83 animais e 128 respectivamente; e a característica NP foi mensurada em 125 animais e 128 animais respectivamente; a característica TR, em 111 e 128 respectivamente.

As características fisiológicas (FR, TP e TR) foram mensuradas duas vezes ao dia durante a realização das provas de desempenho zootécnico. Uma mensuração feita no período da manhã

e outra no período da tarde. Para as análises foram utilizadas as médias para cada uma dessas características avaliadas no período da tarde.

A obtenção das amostras de pelos para as medidas de CP, NP e a coleta da EP (características morfológicas) foram realizadas apenas uma única vez, ao final de cada prova, simultaneamente com as demais medidas.

5.3 Metodologia de avaliação das características morfológicas

Para as características morfológicas do pelo, uma amostra de pelo foi coletada a 20 cm da coluna vertebral, no centro do tronco de cada animal, sob auxílio de um alicate “bico de pato” adaptado com um afastador para que suas mandíbulas ficassem afastadas a uma distância de 21 mm. Para a apreensão dos pelos, o alicate foi introduzido em ângulo reto em relação à epiderme do animal e deslocado, penteando os pelos e tocando a epiderme. Em seguida, o afastador foi retirado, os pelos apreendidos e o alicate puxado firmemente retirando os pelos do animal.

Cada amostra de pelo coletada foi acondicionada em recipiente plástico devidamente identificado com o número do animal sendo posteriormente avaliada quanto ao número de pelos (NP) e comprimento médio dos pelos (CP), seguindo as metodologias citadas por Silva (2000).

- Número de pelos (NP)

O número de pelos por unidade de área (pelos/cm²) foi obtido através da contagem manual do número de pelos de cada amostra, correspondente à área de 21 mm da abertura entre as mandíbulas do alicate “bico de pato” e depois transformado em cm².

- Comprimento do pelo (CP)

Para determinação do comprimento médio dos pelos (cm), foi realizada a média aritmética do comprimento dos dez maiores pelos eleitos através de uma análise visual da amostra e medidos com paquímetro digital, seguindo os procedimentos recomendados por Udo (1978).

- Espessura do Pelame (EP)

A medida da espessura do pelame (cm) foi realizada na mesma região de coleta das amostras de pelos com o auxílio de uma régua metálica fina milimetrada (SILVA, 2000). Esta foi introduzida verticalmente no pelame até tocar levemente a epiderme do animal e foi mensurada da epiderme até à superfície da pelagem.

5.4 Metodologia de avaliação das características fisiológicas

- Temperatura do pelame (TP)

As medidas de temperatura do pelame (°C) foram realizadas utilizando-se um termômetro infravermelho digital. Essa medida foi obtida na região próxima ao local de amostragem dos pelos.

- Temperatura retal (TR)

A temperatura retal (°C) foi avaliada com auxílio de termômetro digital inserido no reto dos animais.

- Frequência respiratória (FR)

A avaliação da frequência respiratória foi realizada contando-se por duas vezes o número de movimentos respiratórios na região do flanco, em um período de 15 segundos e multiplicando-se a média desses valores por quatro, para que fosse obtido o número de movimentos respiratórios / minuto (SILVA, 2000).

5.5 Coleta de pelo para genotipagem

Para a coleta de amostras de pelos, primeiramente, foi eliminado os pelos velhos ao redor da área de amostragem (vassoura da cauda), usando-se um pente ou escova. De 5 a 10 pelos da cauda foram segurados e puxados firmemente em direção do crescimento do pelo. Como o DNA é extraído do bulbo capilar (raiz do pelo), os fios sem raiz foram descartados. Esse procedimento foi repetido até a operação completar mais de 30 fios com raiz. Logo que retirados, os pelos foram acondicionados em cartões coletores específicos, identificados e armazenados sob refrigeração.

As amostras de pelos específicas para as genotipagens foram coletadas sempre no último dia de cada avaliação genética, simultaneamente com as demais medidas. Os pelos de possíveis animais que não participaram das avaliações genéticas coincidentes, foram coletados pelos funcionários da fazenda, seguindo os mesmos protocolos citados acima.

5.6 Extração e amplificação do DNA

A extração de DNA foi realizada pelo método de fenol-clorofórmio. Aos pelos acondicionados em micro tubos, foram adicionados 550 µL de tampão de lise, 27 µL de SDS a 20%, 10 µL (20 mg mL⁻¹) de proteinase K, e as amostras incubadas por 12h a 55°C. Posteriormente, adicionados 250 µL de fenol e 250 µL de clorofórmio, e as amostras

centrifugadas por três minutos a 12.000 rpm. Ao sobrenadante foram adicionados 500 µL de clorofórmio, a seguir, as amostras foram centrifugadas (RIBEIRO, 2008). O DNA é precipitado com a adição de 1 mL de etanol absoluto gelado na presença de 50 µL de acetato de sódio 3 M. As amostras foram armazenadas a 4°C por uma hora. Após duas lavagens com 1 mL de etanol 70%, seguidas de centrifugações por três minutos a 12.000 rpm, o DNA é suspenso com TE (10 mM de Tris pH 8,0 e 1 mM de EDTA), em banho-maria, por uma hora a 55°C.

Realizada a extração, a qualidade do DNA foi verificada em gel de agarose a 1% em tampão SB a 1X por 60 minutos a 60V. Posteriormente os géis foram visualizados e registrados em foto documentador (*L-PIX Loccus Biotecnologia*). O DNA obtido foi estocado em freezer a menos 20°C até as próximas análises. Foi também realizada a quantificação do DNA, para tanto foi utilizado o Fluorespectofotômetro NanoDrop 3300 com o kit intercalante *AccueBluedsDNA*, que estima a concentração de DNA das amostras, essenciais para preparação das amostras para futura genotipagem. O DNA extraído anteriormente foi desnaturado e neutralizado com NaOH, etapa que prepara os ácidos nucleicos para futura amplificação utilizando um termociclador.

5.7 Genotipagem de SNPs

As genotipagens foram realizadas utilizando chips de alta densidade *BeadChip BovineSNP50k* e *BeadChip BovineSNP150k*, contendo SNPs altamente informativos e uniformemente espaçados por todos os cromossomos dos bovinos. O chip de SNPs é fabricado de acordo com a tecnologia Infinium da Illumina™, usando a plataforma iScan. O protocolo de genotipagem é seguido de acordo com o que foi estabelecido pelo próprio fabricante.

5.8 Análises

Os animais genotipados com o painel 150K (n = 631) serviram como referência para imputação de genótipos que foram obtidos por painéis de menor densidade (50K) (n = 140). A imputação foi realizada com uso do programa FImpute (SARGOLZAEI et al., 2014). A imputação dos genótipos no FImpute considera o método baseado em família, trabalhando com informações de haplótipos curtos e longos e informações de parentesco entre os indivíduos. A acurácia da imputação foi avaliada comparando o arquivo de dados completo, sem mascaramento de genótipos, e o arquivo com genótipos mascarados e posteriormente imputados. O número de acertos foi então dividido pelo número total de SNPs, dando a porcentagem de genótipos imputados corretamente.

O controle de qualidade dos genótipos foi realizado de modo que se considere SNPs localizados em cromossomos autossômicos e com *Genecall Score* (GS) > 0,70, *Minor Allele Frequency* (MAF) < 0,05, além de *Call Rate* (CR) < 0,95 e *Equilíbrio de Hardy-Weinberg*

(HWE) $< 10^{-5}$. Após o controle de qualidade, permaneceram informações de 646 animais e 263 marcadores significativos, obtidos pelo PValor $> 0,03$ para a temperatura do pelame e PValor $> 0,04$ para as demais características.

A análise do desequilíbrio de ligação (LD), foi realizada utilizando o programa Haploview 4.2 (BARRET et al., 2005) e a medida r^2 foi a utilizada, a qual mede a correlação entre alelos de dois marcadores, onde $r^2 = 1$ indica uma correlação perfeita entre os dois *loci*. Por outro lado, $r^2 = 0$ indica ausência de LD. De acordo com Ardlie et al., (2002), o r^2 é corrigido para as respectivas frequências alélicas, sendo indicativo da quantidade de informação de um *locus* que é explicada pelo outro.

As medidas de desequilíbrio de ligação por r^2 entre cada par de marcadores em cada cromossomo serão calculadas como descrito por HILL e ROBERTSON (1968):

$$r^2 = \frac{D^2}{f(A)f(a)f(B)f(b)}$$

onde $D = f(AB) - f(A)f(B)$ e $f(AB)$, $f(A)$, $f(a)$, $f(B)$ e $f(b)$ são as frequências observadas do haplótipo “AB” e dos alelos “A”, “a”, “B”, e “b”, respectivamente.

Os componentes de variância, bem como os parâmetros genéticos foram estimados usando um modelo animal pelo procedimento BLUP genômico (GBLUP) de etapa única (ssGBLUP), sob inferência bayesianas, segundo Gianola et al. (1986). Para todas as características (CP, EP, FR, NP, TP e TR) o efeito fixo foi considerado no modelo: grupos contemporâneos (ano de nascimento e estação do ano / prova) e idade como covariável (efeito linear e quadrático). Todos os fenótipos foram testados quanto à consistência dos dados e grupos contemporâneos com menos de três animais e os registros de três desvios-padrão da média do grupo contemporâneo foram descartados.

Para a análise de GWAS, inicialmente foram obtidos os componentes de variância e os parâmetros genéticos como as herdabilidades de cada característica. Os componentes de variâncias, bem como os parâmetros genéticos foram estimados usando o modelo animal e os executáveis renumf90, remlf90do programa BLUPF90 (Misztal et al., 2014). Para as características de número de pelos (NP), espessura do pelame (EP) e comprimento do pelo (CP), o modelo utilizado foi composto por efeitos fixos como prova (prova de desempenho – foram 10 provas distintas) e grupos de contemporâneos (formado por ano de nascimento e estação do ano de nascimento) e idade linear como covariável. Já para as características de frequência respiratória (FR), temperatura retal (TR) e temperatura do pelame (TP), que são medidas repetidas, os efeitos fixos considerados no modelo foram: prova e grupos contemporâneos, a idade linear como covariável, e efeito aleatório de ambiente permanente, devido ao fato de serem medidas repetidas. Todos os fenótipos foram testados quanto à consistência dos dados e

grupos de contemporâneos com menos de três animais e os registros de três desvios-padrão da média do grupo contemporâneo foram descartados.

O modelo animal geral utilizado foi o seguinte:

$$y = X\beta + Za + e$$

onde “y” é um vetor de variáveis dependentes; “β” é um vetor de efeitos fixos; “X” é a matriz de incidência associando “β” com “y”; “a” é um vetor de efeitos aleatórios de efeitos genéticos aditivos diretos; “Z” é a matriz de incidência associando-se a “y”; “e” é os efeitos residuais.

As distribuições a priori dos vetores “y”, “a” e “e” foram dadas por:

$$\begin{aligned} y &\sim \text{MVN}(X\beta + Za) \\ a &\mid G \sim \text{MVN}(0, H \otimes G) \\ e &\mid R \sim \text{MVN}(0, I \otimes R) \end{aligned}$$

onde “H” é a matriz dos coeficientes de relação entre os animais, obtida a partir das análises de etapa única; “R” é a matriz de variância residual; “I” é a matriz de identidade; “G_b” é a matriz de variância aditiva genética e “⊗” é o produto Kronecker. Uma distribuição qui-quadrado invertida foi usada para os valores anteriores das variações genéticas diretas e residuais. Uma distribuição uniforme foi usada a priori para os efeitos fixos.

De acordo com Aguiar et al. (2010), o ssGBLUP é uma versão modificada do modelo animal (BLUP) com a matriz de relações aditivas A⁻¹ substituída por H⁻¹

$$H^{-1} = A^{-1} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & G_b^{-1} - A_{22}^{-1} \end{bmatrix}$$

onde “A₂₂” é uma matriz de relacionamento numerador para animais genotipados e “G_b” é a matriz de relacionamento genômico criada conforme descrito por VanRaden et al., (2009):

$$G_b = ZDZ'q$$

onde “Z” é a matriz genética que contém o ajuste da frequência do alelo; “D” é a matriz que possui o peso do SNP (inicialmente D = I); e “q” é um fator de ponderação / padronização. De acordo com Vitezica et al., (2011), esses fatores podem ser obtidos assegurando que a diagonal média “G_b” esteja próxima a “A₂₂”.

A partir da metodologia de Wang et al (2012), a identificação de regiões candidatas e suas respectivas ponderações por GWAS, os efeitos e variâncias dos SNPs foram estimados,

onde os efeitos dos marcadores são obtidos a partir dos valores genômicos estimados pelo modelo ssGBLUP (GWAS em etapa única).

Os efeitos serão decompostos em animais genotipados (ag) e não genotipados (an), conforme descrito por Wang et al. (2012), considerando o efeito de animais genotipados em função dos efeitos dos SNPs como abaixo:

$$a = Zu$$

onde “Z” representa a matriz de parentesco dos genótipos de cada locus, “u” é um vector dos efeitos dos marcadores dos SNPs. Assim a variância dos efeitos genéticos é representada da seguinte maneira:

$$\text{var}(a_g) = \text{var}(Zu) = ZDZ'\sigma_u^2 = G^* \sigma_a^2,$$

onde “D” representa a matriz diagonal dos ponderadores para as variâncias dos SNPs ($D = I$ para GBLUP), “ σ_u^2 ” é a variância do efeito genético aditivo obtido de cada marcador SNP quando é assumida a mesma variância para todos os marcadores, e “ G^* ” é da matriz genômica de parentesco.

E a razão da (co) variância dos efeitos genéticos (a_g) e de SNPs (u) é:

$$\text{var}\begin{bmatrix} a_g \\ u \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} ZDZ' & ZD' \\ DZ' & D \end{bmatrix} \sigma_u^2,$$

sequencialmente,

$$G^* = \frac{\text{var}(a_g)}{\sigma_a^2} = \frac{\text{var}(Zu)}{\sigma_a^2} = ZDZ'\lambda,$$

onde “ λ ” é uma relação de variâncias ou constante de normalização (Van Raden et al., 2009):

$$\lambda = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_a^2} = \frac{1}{\sum_{i=1}^m 2p_i(1-p_i)},$$

onde “ m ” é o número de SNPs e “ p_i ” é a frequência alélica do segundo alelo do i-ésimo marcador. Segundo Stranden e Garrick (2009), o efeito dos marcadores pode ser descrito por:

$$\hat{u} = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_a^2} DZ' G^{*-1} \hat{a}_g = DZ' [ZDZ']^{-1} \hat{a}_g,$$

Desta forma pode ser estimado o melhor preditor dos efeitos de SNP dado pelo efeito genético. As estimativas de efeitos de SNP podem ser usadas para estimar a variância individual de cada efeito de SNP (Zhang et al., 2010), e aplicar uma ponderação diferente para cada marcador como:

$$\hat{\sigma}_{\hat{u},i}^2 = \hat{u}_i^2 2p_i(1 - p_i)$$

Para a realização das análises foi utilizado o conjunto de executáveis do programa BLUPF90 (MISZTAL et al., 2014) como renumf90, airemlf90, preGSf90.

As herdabilidades das características foram definidas conforme estabilização após o programa convergir com 68 iterações totais, considerando todas as características estudadas.

Para calcular as matrizes genômicas e o postGSf90 para o GWAS (Aguilar et al., 2014).

A ferramenta Ensembl Biomart (HAIDER et al., 2009) foi utilizada para identificar os genes presentes nas regiões genômicas que explicaram mais de 3% da variação genética aditiva da característica temperatura do pelame e 4 % das demais características estudadas, utilizando o banco de dados Genes 105, referente à versão de anotação do genoma bovino ARS-UCDI1.2. A classificação dos genes, de acordo com suas funções, foi realizada por meio do programa DAVID (*Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery*) versão 2021 Update (HUANG et al., 2009a; 2009b), utilizando todos genes do genoma bovino como *background*.

Os termos de ontologia gênica (GO) referentes aos processos biológicos, componentes celulares e funções moleculares, bem como as vias metabólicas (KEGG pathways) com $P < 0,05$ foram considerados como significativos.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram realizadas nove provas de desempenho, sendo as quatro primeiras com cinco mensurações para cada característica e as cinco posteriores com três mensurações. As características CP, FR e TP foram mensuradas em 153 animais nas quatro primeiras provas e em 128 animais nas cinco provas posteriores; a característica EP, em 83 animais e 128 respectivamente; e a característica NP foi mensurada em 125 animais e 128 animais respectivamente; a característica TR, em 111 e 128 respectivamente. A quantidade de observações referentes a cada característica mensurada durante a realização deste estudo é apresentada na Tabela 1, assim como a média, desvio padrão, valores mínimos e máximos correspondente a cada uma.

Tabela 1. Estatística descritiva das características, média, desvio-padrão (DP), mínimo e máximo.

Característica	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
CP (cm)	1149	2,72	1,44	0,65	6,75
EP (cm)	799	0,25	0,16	0,10	0,80
FR (um)	2298	63	11	39	92
NP (um/cm ²)	1009	1000,82	457,85	104,76	2895,24
TP (°C)	2298	33,4	2,1	29,5	40,7
TR (°C)	1878	39,5	0,5	34,8	40,6

CP = comprimento do pelo; EP = espessura do pelame; FR = frequência respiratória; NP = número de pelos; TP = temperatura do pelame; TR = temperatura retal; n = número de observações de cada característica; DP = desvio padrão.

Através dos estudos foi encontrado um coeficiente de endogamia de 0.1250 em um total de 921 animais na matriz total.

Foram encontradas estimativas de herdabilidades de 0,47 para o comprimento do pelo; 0,76 para a espessura do pelame; 0,004 para a frequência respiratória; 0,0001 para o número de pelos; 0,10 para a temperatura do pelame; e 0,77 para a temperatura retal. De acordo com as estimativas obtidas para herdabilidade, é possível verificar que CP e TR respondem à seleção e que podem ser incluídas como critérios de seleção para adaptabilidade, auxiliando dessa forma na identificação de animais mais adaptados ao clima tropical.

As herdabilidades encontradas para espessura do pelame e para número de pelos, foram diferentes das citadas por Maia et al. (2003), as quais foram 0,08 e 0,11. Também com relação ao número de pelos, as herdabilidades diferiram das apresentadas por Maia et al. (2003) e Silva et al. (1988), sendo 0,37 e 0,08 respectivamente, em um trabalho realizado com vacas de leite da raça Holandesa. Esses autores mostraram que, de acordo com os coeficientes de correlação genética entre as características do pelame, a seleção para diminuição do comprimento resultaria em uma seleção simultânea para menor espessura e menor número de pelos, o que seria desejável em ambiente tropical. Ainda de acordo com Silva et al. (1988), em vacas da raça Jersey, foram encontradas herdabilidades de 0,23 para espessura do pelame e de 0,08 para comprimento de pelos. Já Pinheiro (1996) estimou, em vacas Holandesas, valores nulos, tanto para espessura quanto para número de pelos por unidade de área ($h^2=0,00$).

Através do estudo de GWAS, foram identificadas regiões genômicas significativas apresentando 23 SNPs significativos ($P>0,04$) para comprimento de pelo; 19 SNPs significativos ($P>0,04$) para espessura do pelame; 10 SNPs significativos ($P>0,04$) para frequência respiratória; 78 SNPs significativos ($P>0,04$) para número de pelos; 26 SNPs significativos ($P>0,03$) para temperatura do pelame; e 107 SNPs significativos ($P>0,04$) para temperatura retal, de acordo com as figuras 1, 2, 3, 4, 5 e 6; e tabelas 2, 3, 4, 5, 6 e 7 do apêndice. Essas regiões encontradas pelo GWAS foram utilizadas para pesquisar os termos de ontologia gênica (GO) referentes aos seus respectivos processos biológicos, componentes

celulares e funções moleculares, bem como as suas vias metabólicas (KEGG pathways) e posteriormente, possíveis genes candidatos que se encontram descritos nos Quadros 1 a 6 do apêndice.

Figura 1. Manhattan *plot* do estudo de associação genômica ampla (GWAS) para a característica de comprimento de pelo, considerando o limite de significância $P > 0,04$.

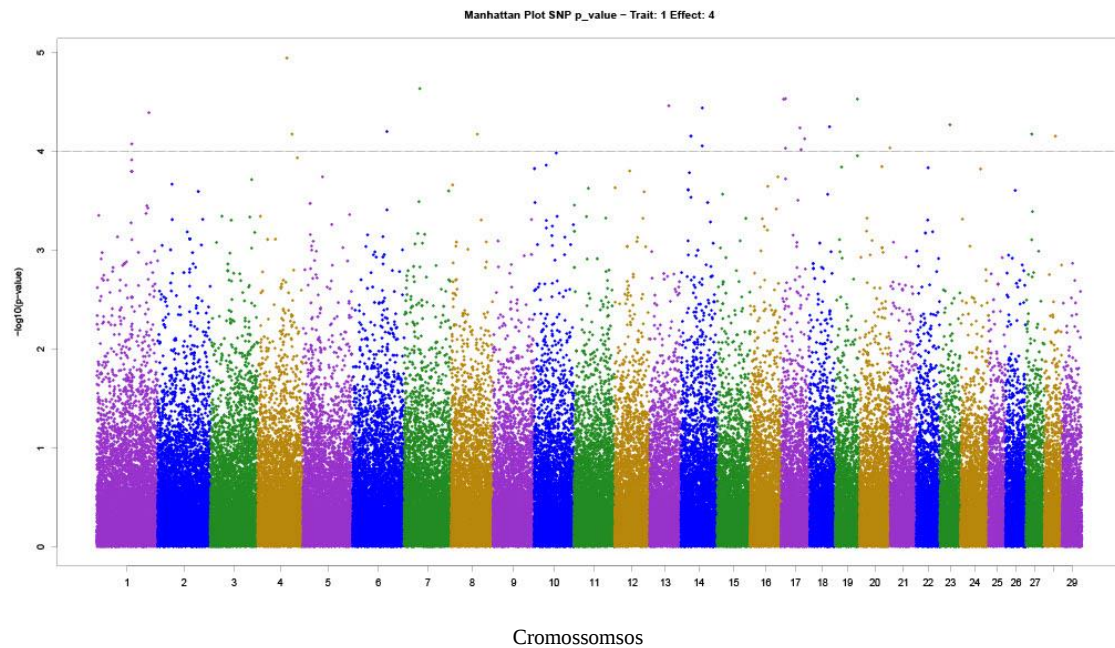


Figura 2. Manhattan *plot* do estudo de associação genômica ampla (GWAS) para a característica de espessura do pelame, considerando o limite de significância $P > 0,04$.

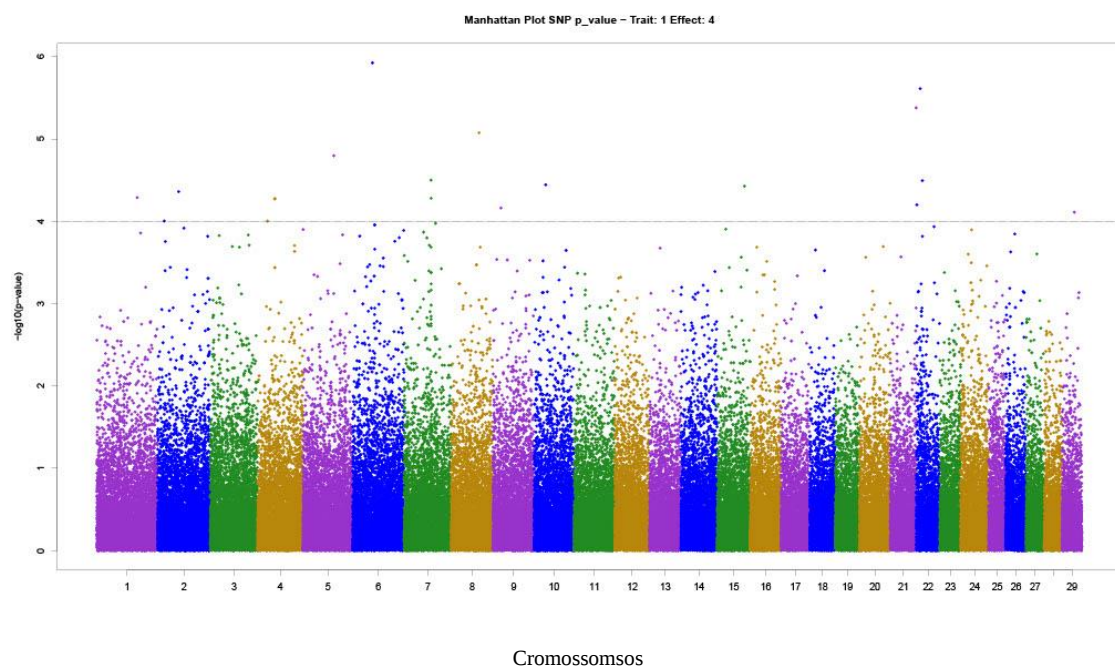


Figura 3. Manhattan *plot* do estudo de associação genômica ampla (GWAS) para a característica de frequência respiratória, considerando o limite de significância $P > 0,04$.

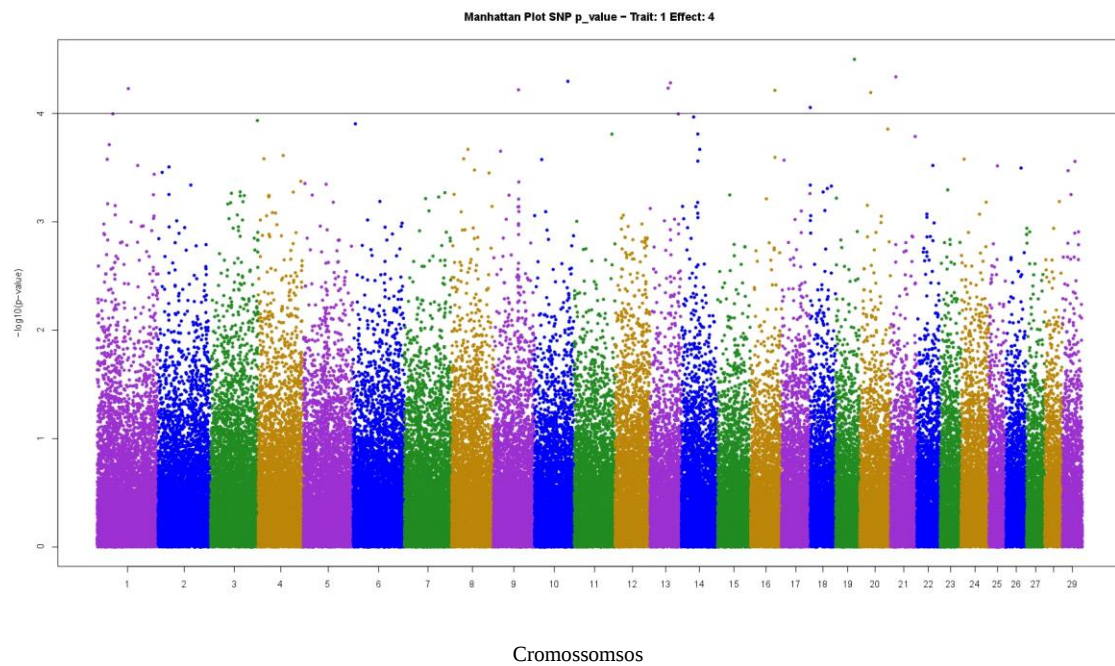


Figura 4. Manhattan *plot* do estudo de associação genômica ampla (GWAS) para a característica de número de pelos, considerando o limite de significância $P > 0,04$.

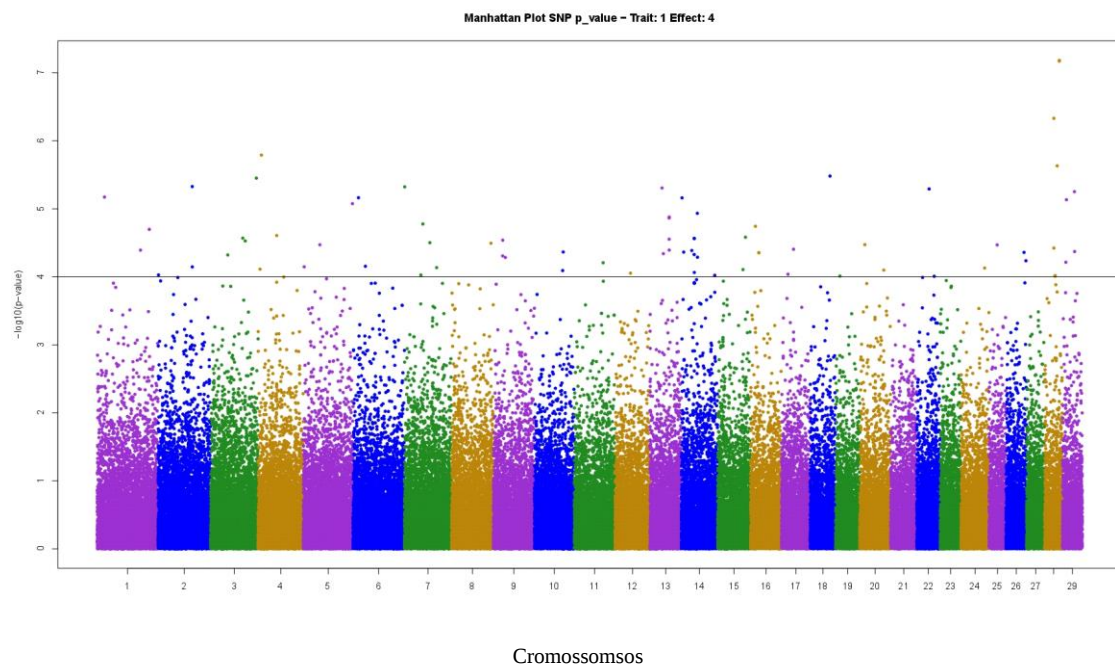


Figura 5. Manhattan *plot* do estudo de associação genômica ampla (GWAS) para a característica de temperatura do pelame, considerando o limite de significância $P > 0,03$.

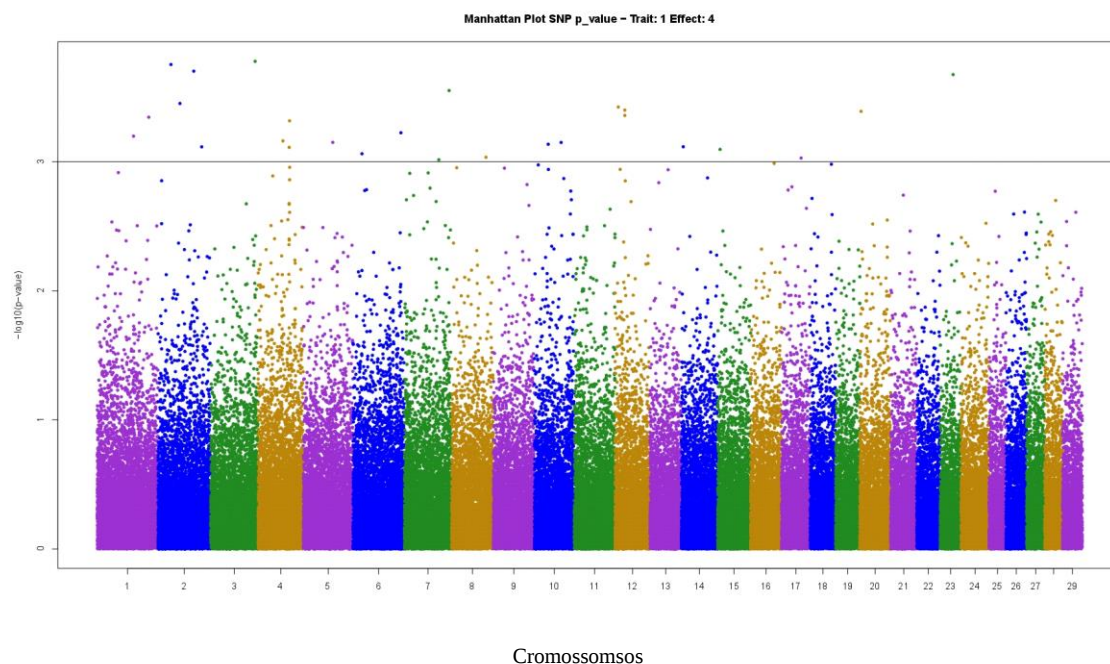
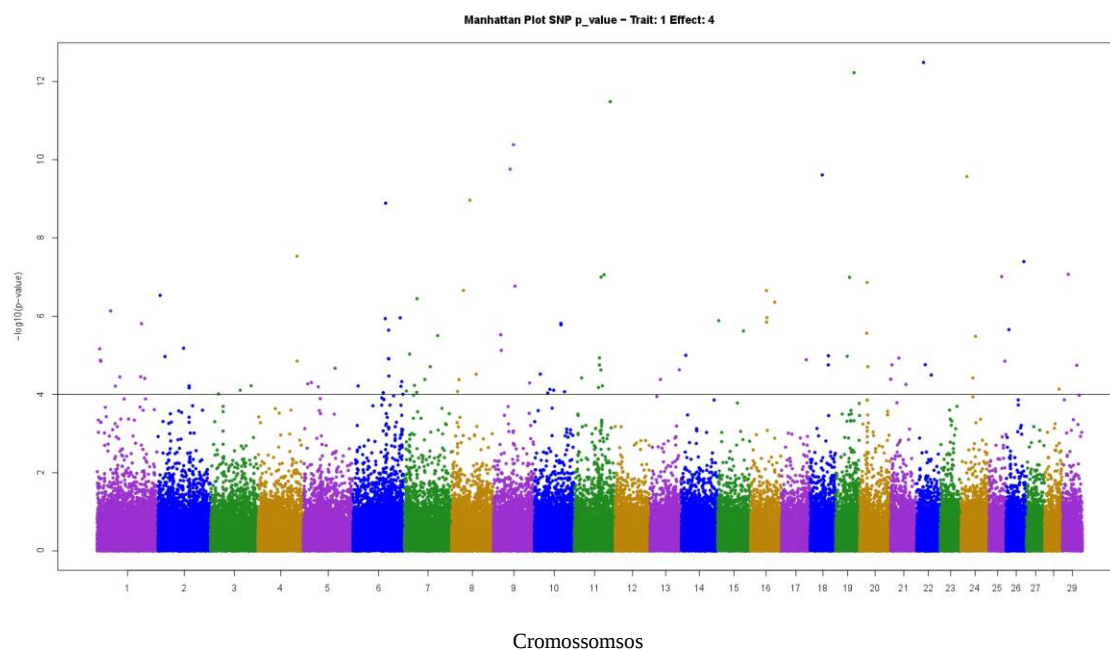


Figura 6. Manhattan *plot* do estudo de associação genômica ampla (GWAS) para a característica de temperatura retal, considerando o limite de significância $P > 0,04$.



Nas tabelas 2, 3 4, 5, 6 e 7 do apêndice, estão apresentados os SNPs significativos para cada característica estudada. Nos quadros de números de 1 a 6 do apêndice, estão apresentados os termos de ontologia gênica (GO) referentes aos seus respectivos processos biológicos, componentes celulares e funções moleculares, bem como as suas vias metabólicas (KEGG pathways) e posteriormente, possíveis genes candidatos.

Pelo presente estudo foram identificados termos indicando nove possíveis genes candidatos associados à característica comprimento de pelo (*ARHGAPI*, *ATP6V1H*, *COLEC10*, *FBXW7*, *NOTCH4*, *PLAUR*, *TERT*, *TGM3* e *TNXB*); relacionados à espessura do pelame, foram identificados quatro possíveis genes candidatos (*AKT1*, *EGFR*, *JAG* e *NAPEPLD*); à frequência respiratória, apenas um gene foi identificado (*ARPC5*); ao número de pelos, quatro genes candidatos (*INTU*, *MYO10*, *PLAUR* e *PTPRR*); associados à temperatura do pelame, foram encontrados cinco possíveis genes (*MMP1*, *MMP3*, *MMP12*, *MMP13* e *THBS1*); e associados à temperatura retal, foram identificados vinte e dois possíveis genes candidatos (*ACTG1*, *ADAMTS2*, *ATP6V0C*, *CRB2*, *CTSK*, *CTSS*, *DOCK1*, *DNM3*, *FAT2*, *FOXB1*, *FOXE1*, *FRMD4A*, *HTR1B*, *IFT74*, *LDB2*, *MAP2K4*, *PDE8A*, *PRSS2*, *SIPA1L3*, *SPARC*, *TGFB1* e *TMPRSS11F*).

Estudos complementares na literatura, encontraram alguns dos genes identificados, os quais se destacam por algumas de suas funções, descritas abaixo.

O gene *TGM3* (transglutaminase 3), localizado no cromossomo 13, foi revelado pelo termo de ontologia gênica significativo GO:0046872. Este gene é também conhecido como TGM epidérmico. Esta enzima foi inicialmente descoberta na fibra capilar e folículo piloso (OGAWA, 1976), e posteriormente foi encontrada na epiderme, mucosa, cérebro, estômago, baço, intestino delgado, testículos e músculos esqueléticos (HITOMII, 2001). Um estudo conduzido por John et al. (2012) avaliou o papel do *TGM3* no desenvolvimento do cabelo e da pele usando camundongos. Na pele e na mucosa, o *TGM3* é expresso nas camadas supra basais do epitélio escamoso estratificado. O *TGM3* demonstrou participar de diferentes processos relacionados à morfogênese do folículo piloso e, juntamente com o *TGM1*, contribui para as anormalidades do pelo. O *TGM3* participa da reticulação das queratinas e KAPs promovendo o andaime da haste capilar. O *TGM3* demonstrou fazer uma contribuição substancial para os estágios posteriores de queratinização no córtex capilar. O córtex capilar e a cutícula da haste capilar são caracterizados pela expressão da montagem de queratinas e proteínas associadas à queratina (KAPs) (THIBAUT, 2009). A cornificação da medula da haste capilar ocorre de maneira semelhante à IRS, pois as células da medula também produzem grânulos de trichialina. No entanto, as células da medula contêm poucos (se houver) KIFs. Devido à deficiência de KIFs, a trichialina das células da medula é reticulada principalmente consigo mesma durante a diferenciação, resultando no desenvolvimento de grandes espaços vacuolados (TARCSA, 1997). Esses espaços aéreos podem contribuir para a regulação térmica em

mamíferos (LANGBEIN, 2010). O processo também é mediado pelo *TGM3* (TARCS, 1997). A expressão abundante de *TGM3* em todas as camadas do folículo piloso suporta a noção de sua maior contribuição para a formação de ligações cruzadas na haste capilar. A expressão de *TGM3* desempenha um papel importante na diferenciação da epiderme na embriogênese (ZHANG, 2005).

O gene *AKT1*, localizado no cromossomo 21, revelado pelo termo ontológico GO:0070141, tem importante papel para a formação do tecido epitelial. O termo GO:0070141 está relacionado com a resposta à radiação UV-A, qualquer processo que resulte em uma mudança no estado ou atividade de uma célula ou organismo (em termos de movimento, secreção, produção de enzimas, expressão gênica etc.) como resultado de um estímulo de radiação UV-A. Uma atividade importante do *AKT* é medir a sobrevivência celular (DATTA et al., 1999; KANDEL e HAY, 1999). Estudos com camundongos mostram que a eliminação do gene *AKT1* resulta em retardo de crescimento (CHEN et al., 2001; CHO et al., 2001b). Foi demonstrado que o desenvolvimento da pele e do pelo é prejudicado em roedores onde atuação do gene *AKT1* é comprometida, nos embriões desses animais a pele é translúcida quando comparado a embriões de animais normais. Em análise das camadas da pele, notou-se que a pele desses indivíduos é muito mais fina do que de indivíduos normais. As análises dos marcadores específicos de diferenciação celular sugerem que todas as camadas de pele estão presentes, indicando que a diferenciação parece não estar bloqueada, porém, o número de células presentes em cada uma das camadas da pele é extremamente reduzido. O desenvolvimento do folículo piloso é também severamente prejudicado quando há falhas no *AKT1*. De acordo com Muller et al. (1991), o desenvolvimento do folículo capilar pode ser dividido em quatro estágios: no estágio 1 o bulbo capilar é caracterizado pela proliferação celular blástica e penetração na mesênquima; no estágio 2, o bulbo se estende e é prensado ao nível da papila mesenquimatosa; o estágio 3 e desmineralizado para a geração do cone capilar; e no estágio 4 o pelo formado atravessa a superfície da pele. Quando há deficiência no gene *AKT1*, o processo fica no estágio 1, no máximo no estágio 2.

Outro gene revelado pelo mesmo termo, GO:0070141 citado acima, foi o *EGFR*, localizado no cromossomo 22. Este gene está relacionado com a proteína responsável pela expressão do receptor do fator de crescimento epitelial.

O termo ontológico GO:0001726 revelou o gene *MYO10*, localizado no cromossomo 20, também conhecido por Miosina-X. Este gene é expresso amplamente em tecidos dos vertebrados, incluindo cérebro, testículos, rins e epitélio (BERG et al., 2000). Heimsath et al. (2017) realizou um estudo em camundongos, onde foi suprimido o *MYO10* de alguns indivíduos comparados a um grupo controle. Ele observou que 100% dos camundongos suprimidos do *MYO10* exibiram uma mancha branca na barriga em vez da pelagem preta uniforme esperada para camundongos do grupo controle. Segundo Berg et al. (2000), defeitos de pigmentação

adicionais, como uma mancha branca no dorso, foram observados em alguns casos. Manchas brancas na barriga ou no peito estão presentes em vários tipos de camundongos mutantes, e estão frequentemente presentes em gatos, cães e outros animais domésticos. Concluiu-se que o gene *MYO10*, funciona em processos celulares, como formação de filopódios e em processos do organismo, como desenvolvimento neural, pigmentação e desenvolvimento ocular.

O *ADAMTS2*, localizado no cromossomo 7, revelado pelo termo GO:0030574, atua no desenvolvimento da pele. O termo ontológico GO:0030574 atua nos processos biológicos da degradação do colágeno, catabolismo do colágeno, degradação do colágeno Humanos portadores da síndrome de Ehlers-Danlos tipo VIIC e bovinos com dermatosparaxia, apresentam uma redução na expressão do RNA mensageiro responsável pela síntese da proteína *ADAMTS2* (COLIGE et al. 2004). Esta redução da expressão é ocasionada por mutações no gene *ADAMTS2*, sendo essa a causadora dos sinais de problemas epiteliais nestas espécies. A mutação responsável pela dermatosparaxia em ovinos, apenas foi identificada nos animais da raça White Dorper, que se assemelha àquela encontrada em humanos e bovinos, onde uma substituição de uma guanina por uma timina no nucleotídeo 421 da sequência codificante (c.421G>T) provoca um códon finalizador prematuro (TAG) e consequentemente a produção de uma proteína *ADAMTS2* truncada, contendo apenas o peptídeo sinalizador e parte do pró-domínio (ZHOU et al., 2012). A produção desta proteína truncada afuncional leva a um defeito no processamento da porção N-terminal do pró-colágeno tipo I (LAPIÈRE et al., 1971). Uma vez que a conversão do pró-colágeno em colágeno é fundamental para garantir a adequada elasticidade e força tênsil da pele (BECKER e TIMPL, 1976). Animais com esta mutação apresentam os sinais clínicos clássicos da dermatosparaxia, ou seja, pele hiperextensível e extremamente frágil, sendo facilmente rasgada ao menor trauma ou ao ser tracionada (VAATSTRA et al., 2011). Diversos países, como EUA, Nova Zelândia e Austrália, adotam testes comerciais, que identificam a mutação c.421G>T no gene *ADAMTS2*, como medida de controle para dermatosparaxia em ovinos da raça White Dorper, mostrando que o gene tem importante atuação no sistema epitelial, interferindo diretamente na questão da adaptabilidade.

O gene *HTR1B*, localizado no cromossomo 9, revelado pelo termo GO:0045202, atua na resposta celular ao estímulo da temperatura. Em um estudo com ovelhas, Cox et al., 1980, relatou que o receptor 4 de 5-hidroxitriptamina (*HTR4*) apresentou expressão significativamente alta nas ovelhas estressadas pelo calor, enquanto o *HTR1B* foi significativamente mais expresso nas ovelhas do grupo controle. Tem sido indicado que *HTR1B* desempenha um papel significativo no processo de regulação da temperatura corporal animal. De acordo com Jin et al., 2000, o *HTR1B* também está envolvido na regulação da temperatura corporal e demonstrou ser ativado para reduzir a temperatura corporal de ratos.

7. CONCLUSÃO

O estudo mostrou evidências da complexidade genômica envolvida nas características de adaptabilidade ao calor, pelo grande número de regiões genômicas encontradas.

Pelo estudo de associação genômica ampla (GWAS), foram identificadas regiões genômicas associadas às seis características estudadas (CP, EP, FR, NP, TP e TR) em praticamente todos os cromossomos do genoma bovino.

A adaptabilidade dos bovinos da raça Simental ao clima tropical pode ser melhorada mais efetivamente pela seleção relacionada às características de comprimento de pelo, espessura do pelame e temperatura retal, por possuírem alta herdabilidade, do que pelas demais características estudadas que apresentaram baixa herdabilidade.

Os estudos de associação genômica ampla, podem contribuir para a seleção genética relacionada às características de interesse, visando conseqüentemente a seleção de animais superiores para tais características.

Estudos adicionais se fazem necessários para um maior aprofundamento e entendimento das associações genômicas com os fenótipos de interesse, devido ao alto grau de complexidade das relações previamente estudadas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, A. de P. A. Sistema de produção. Uberaba: ABCZ / FAZU, p. 97, 2006.

AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D. L.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.; LAWLOR, T. J. Hot topic: a unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. J Dairy Sci. 93:743–52, 2010.

AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; LEGARRA, A.; WANG, H.; PREGSF90–POSTGSF90: computational tools for the implementation of single-step genomic selection and genome-wide association with ungenotyped individuals in BLUPF90 programs. In: Proceedings of the 10th world congress on genetics applied to livestock production, 18–22 Aug 2014. Vancouver; 2014.

ALENCAR, M. M. Perspectivas para o melhoramento genético de bovinos de corte no Brasil. In: SIMPÓSIO SOBRE MELHORAMENTO ANIMAL, REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 41., Campo Grande. Anais... Campo Grande: SBZ, 2004. 1 CD ROM, 2004.

ALMEIDA, G. L. P. Climatização na pré ordenha de vacas da raça Girolando e seus efeitos na produção e qualidade do leite e no comportamento animal. 2009. 158 p. Dissertação (Mestre em Engenharia Agrícola) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2009.

ANDRADE, F. A. de. Manejo Racional de gado de corte. Uberaba: FAZU, 1998.

ARBEX, W. A. Modelos Computacionais para Identificação de Informação Genômica Associada à Resistência ao Carrapato Bovino. 2009. 200 p. Tese (Doutorado em Engenharia de Sistemas de Computação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

ARDLIE, K. G.; KRUGLYAK, L.; SEIELSTAD, M. Patterns of linkage disequilibrium in the human genome. *Natural Review Genetics*, v. 3, p. 299–309, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS CRIADORES DA RAÇA SIMENTAL E SIMBRASIL. Disponível em: <http://www.simentalsimbrasil.org.br>. Acesso em: 26 maio 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNE. Disponível em: http://www.abiec.com.br/41_exportacao_ano.asp/. Acesso em: 26 maio 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INSEMINAÇÃO ARTIFICIAL. Disponível em: <http://www.asbia.org.br/novo/home/>. Acesso em: 26 maio 2020.

AZEVEDO, A. M. M. R.; ALVES, A. A. Bioclimatologia aplicada à produção de bovinos de leite nos trópicos. Teresina: Embrapa Meio-Norte. 83 p. (Comunicado Técnico, 188), 2009.

AZEVÊDO, D. M. M. R.; ALVES, A. A.; FEITOSA, F. S.; MAGALHÃES, J. A.; MALHADO, C. H. M. Adaptabilidade de bovinos da raça Pé Duro às condições climáticas do semi-árido do estado do Piauí. *Archivos de Zootecnia*, 57, 220, 513-523, 2008.

BACCARI JÚNIOR, R. F. Manejo ambiental da vaca de leite em climas quentes. Londrina: UEL, 142 p., 2001.

BAÊTA, F. C.; SOUZA, C. F. Ambiência em edificações rurais – conforto animal. Ed. UFV, Viçosa – MG, 246 p., 1997.

BARBAN, N. et al. Genome-wide analysis identifies 12 loci influencing human reproductive behavior. *Nature Genetics*, v. 48, n. 12, p. 1462-1472, 2016.

BARBOSA, P. F. Cruzamentos para produção de carne bovina no Brasil. In: FUNDAMENTOS DA EXPLORAÇÃO RACIONAL, 1., 1990, Piracicaba. Anais... Piracicaba: FEALQ, p. 459-511, 1990.

BARBOSA, P. F. Cruzamentos para produção de carne bovina no Brasil. In: _____. PEIXOTO, A. M.; MOURA J. C.; FARIA, V. P. de (ed.) Bovinocultura de corte: fundamentos da exploração racional, 2.ed. Piracicaba: FEALQ, p. 459-511, 1993.

BARRETT, J. C.; FRY, B.; MALLER, J.; DALY, M. J. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. v.21, n.2, p.263-265, 2005.

BECKER U. & TIMPL R. NH2-terminal extensions on skin collagen from sheep with a genetic defect in conversion of procollagen into collagen. *Biochemistry* 15:2853-2862, 1976.

BERG, J. S.; DERFLER, B. H.; PENNISI, C. M.; COREY, D. P. & CHENEY, R. E. Myosin-X, a novel myosin with pleckstrin homology domains, associates with regions of dynamic actin. *J Cell Sci* 113, 3439–3451, 2000.

BERRY, D. P.; KEARNEY, J. F. Imputation of genotypes from low-to high- density genotyping platforms and implications for genomic selection. *Animal*, v. 5, n. 8, p. 1162-1169, 2011.

BIANCHINI, W. et al. Desempenho produtivo de bovinos jovens Nelore, Simental e seus mestiços. *Pubvet*, Londrina, v. 1, n. 10, 2007. Disponível em: <http://www.pubvet.com.br/artigos_det.asp?artigo=251>. Acesso em: 31 jan. 2021.

BOLORMA, S.; PRYCE, J.E.; KEMPER, K.E.; HAYES, B.J.; ZHANG, Y.; TIER, B. BARENDSE, W.; REVERTER, A.; GODDARD, M. E. Detection of quantitative trait loci in *Bos indicus* and *Bos taurus* cattle using genome-wide association studies. *Genetics Selection Evolution*, v. 45, 2013.

BRIDI, A. M. Adaptação e aclimação animal. Apostila de Bioclimatologia. Disponível em: <<http://pt.slideshare.net/RomuloAlexandrinoSilva/apostila-conforto-termico2012>>. Acesso em 31 jan, 2021.

BROOM, D. M.; JOHNSON, K. G. Stress and animal welfare. Londres: Lower, 1993.

BROCHADO, J. P. S. Cruzamentos: uma solução ao alcance de qualquer criador. Rio Grande do Sul: Secretaria da Agricultura, 1969.

CALUS, M.P., DE ROOS, S.P. & VEERKAMP, R.F. Estimating genomic breeding values from the QTL-MAS Workshop Data using a single SNP and haplotype/IBD approach. BMC Proc 3, S10, <https://doi.org/10.1186/1753-6561-3-S1-S10>, 2009.

CANTOR, R. M.; LANGE, K.; SINSHEIMER, J. S. Prioritizing GWAS results: A review of statistical methods and recommendations for their application. American Journal of Human Genetics, v. 86, n. 1, p. 6-22, 2010.

CARVALHO, T. K. F. Suplementação com gordura protegida sobre os parâmetros fisiológicos de vacas da raça Girolando. 2011. 18 p. Monografia (Graduação em Zootecnia) – Universidade Federal de Goiás, Jataí, 2011.

CARVALHO, R. A. Avaliação do método de sequenciamento de nova geração no diagnóstico genético de neoplasia endócrina múltipla tipo 1. Dissertação (Mestrado). 2016. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

CASAS, E.; SHACKELFORD, S. D.; KEELE, J. W.; STONE, R. T.; KAPPES, S. M.; KOOHMARAIE, M. Quantitative trait loci affecting growth and carcass composition of cattle segregating alternate forms of myostatin. Journal of Animal Science, v. 78, p.560-569, 2000.

CASTANHEIRA, M. Análise multivariada de características que influenciam a tolerância ao calor em equinos e ovinos. 2009. 107 p. Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2009.

CHAGAS, E. C. Cruzamento como método de melhoramento em bovinos de corte. In: PEIXOTO, A. M.; MOURAS, J. C. de; FARIA, V. P. de (edit). Melhoramento genético de bovinos. Piracicaba: FEALQ, p. 217-230, 1986.

CHARDON, P. et al. Restriction fragment length polymorphism of the major histocompatibility complex of the pig. Immunogenetics, Heidelberg, v. 21, p. 161-171, 1985.

CHEN, Z.; CHEN, J. Tournament screening cum EBIC for feature selection with high-dimensional feature spaces. Science in China Series A: Mathematics, Beijing, v. 52, n. 6, p. 1327-1341, 2009.

CHEN, W.S.; XU, P.Z.; GOTTLOB, K.; CHEN, M. L.; SOKOL, K.; SHIVANOVA, T.; RONINSON, I.; WENG, W.; SUZUKI, R.; TOBE, K.; et al. 1. Growth retardation and increased apoptosis in mice with homozygous disruption of the Akt1 gene. *Genes & Dev.* 15: 2203–2208, 2001.

CHO, R. J., MINDRINOS, M., RICHARD, D. R., SAPOSKY, R. J., ANDERSON, M., ET AL. Genome- wide mapping with biallelic markers in *Arabidopsis thaliana*. *Nature Genetics.* 23. p. 203-207, 1999.

CHO, H.; THORVALDSEN, J. L.; CHU, Q.; FENG, F.; and BIRNBAUM, M. J. Akt1/PKB_ is required for normal growth but dispensable for maintenance of glucose homeostasis in mice. *J. Biol. Chem.* 276: 38349–38352, 2001b.

COLIGE A., NUYTINCK L., HAUSSEER I., VAN ESSEN A.J., THIRY M., HERENS C., ADÊS L.C., MALFAIT F., PAEPE A.D., FRANCK P., WOLFF G., OOSTERWJIK J.C., SMITT J.H., LAPIÈRE C.M. & NUSGENS B.V. Novel types of mutation responsible for the dermatosparactic type of Ehlers-Danlos syndrome (Type VIIC) and common polymorphisms in the ADAMTS2 gene. *J. Invest. Dermatol.* 123:656-663, 2004.

CORNELIS, C.C.; AGRAWAL, A.; COLE, J.W.; et al.; The Gene, Environment Association Studies consortium (GENEVA): maximizing the knowledge obtained from GWAS by collaboration across studies of multiple conditions, v.34, 2010.

COX, B.; LEE, T.F. Further evidence for a physiological role for hypothalamic dopamine in thermoregulation in the rat. *J. Physiol* 300, 7–17, 1980.

CRISTIANINI, N.; HAHN, M. W. Introduction to computational genomics: a case studies approach. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.

CRUZ, L. V. Efeito do estresse térmico na produção leiteira: revisão de literatura. *Revista Científica Eletrônica da Medicina Veterinária, Garça*, v. 9, n. 16, 2011.

CUNDIFF, L. V. (Ed.). Beef cattle: breeds and genetics. In: *ENCYCLOPEDIA of Animal Science*. New York: M. Dekker. p. 781-783, 2003.

DAETWYLER, H. D. et al. Genomic prediction in animals and plants: simulation of date, validation, reporting and benchmarking. *Genetics*, v. 193, n. 2, p. 347-65, 2013.

DATTA, S.R.; BRUNET, A.; and GREENBERG, M.E. Cellular survival: Aplay in three Akts. *Genes & Dev.* 13: 2905–2927, 1999.

DE OLIVEIRA JÚNIO, G. A. Associação genômica ampla (GWAS) aplicada a características reprodutivas de novilhas da raça Nelore. 2017. 81 p. Tese (Doutorado em Biociência Animal) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, São Paulo, 2107.

DEKKERS, J. C. Commercial application of marker-and gene-assisted selection in livestock: strategies and lessons. *Journal of animal science*, v.82 E-Suppl, 2004.

DJARI, A. et al. Gene-base single nucleotide polymorphism discovery in ovine muscle using next-generation transcriptomic sequencing. *BMC genomics*, v. 14, n. 1, p. 307, 2013.

HEIMSATH, E. G.; YIM, Y. I.; MUSTAPHA, M. et al. The semi-lethal myosinX knockout demonstrates that myosin-X functions in neural tube, pigmentation, hyaloid closure of the X-vasculature and filopodia formation. *Scientific Representative* 7, 17354 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17638-x>. 2017.

EGITO, A. A. Diversidade Genética, ancestralidade individual, miscigenação nas raças bovinas do Brasil com base em microssatélites e haplótipos de DNA mitocondrial: subsídios para a conservação. 2007. 246 p. Tese (Doutorado em Biologia Molecular) - Universidade de Brasília, Brasília, 2007.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA. Disponível em: <cloud.cnpqc.embrapa.br>. Acesso em maio de 2020.

EUCLIDES FILHO, K. et al. Efeitos genéticos aditivos direto e materno sobre o peso à desmama em animais mestiços europeu-zebu. *Revista Brasileira de Zootecnia*. Viçosa, v. 28, n. 2, p. 275-278, 1999.

FALCON, J. E. *Bioclimatologia animal*. Lavras: UFLA, p. 59, 1997.

FERRAZ J. B. S.; ELLER, J. P. Cruzamento visando a precocidade sexual. In: SIMPÓSIO NACIONAL PRODUÇÃO E GERENCIAMENTO DA PECUÁRIA DE CORTE, 2., 2001, Belo Horizonte. *Anais...* Belo Horizonte: UFMG, p. 131-148, 2001.

FRIES, L. A. Cruzamento em gado de corte. In: SIMPÓSIO SOBRE PECUÁRIA DE CORTE, 4., 1996, Piracicaba. Anais... Piracicaba: FEALQ, p. 109-128, 1997.

GARCÍA-RUIZ, A. et al. Changes in genetic selection differentials and generation intervals in US Holstein dairy cattle as a result of genomic selection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Anais...2016.

GEER, L. Y. et al. The NCBI BioSystems database. *Nucleic Acids Research*, v. 38, n. SUPPL.1, p. 492-496, 2009.

GIANOLA D, FERNANDO RL. Bayesian methods in animal breeding theory. *J. Anim Sci.* 63:217-44, 1986.

GLESSLER, S. L.; BERGMAM, J. A. G.; GLESSLER, M. G. M. Dicotomia da seleção natural versus seleção artificial no melhoramento da fertilidade de bovinos. *Caderno técnico de Veterinária e Zootecnia*, Belo Horizonte, v. 45, p. 1-18, 2004.

GRACIANO, D. E. Aplicações da termografia infravermelha na produção animal. 2013. 52 p. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2013.

GUIMARÃES, P. E. M.; COSTA, M. C. R. SNPs: sutis diferenças de um código. *Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento*, Brasília, v. 26, p. 24-27, 2002.

HABIER, D.; FERNANDO, R. L.; DEKKERS, J. C. M. The impact of genetic relationship information on genome-assisted breeding values. *Genetics*, v. 177, n. 4, p. 2389-97, 2007.

HAIDER, S.; BALLESTER, B.; SMEDLEY, D.; ZHANG, J.; RICE, P. & KASPRZYK, A. BioMart Central Portal—unified access to biological data. *Nucleic Acids Research*, 37, W23-7, 2009. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp265>.

HANSEN, P. J. Physiological and cellular adaptations of zebu cattle to thermal stress *Animal Reproduction*. *Animal Science*, Penicuik, v. 82/83, p. 349-360, 2004.

HAYES, B.; GODDARD, M. Genome-wide association and genomic selection in animal breeding. *NRC Research Press*, 53:876-883, 2010.

HAYES, B. J.; CHAMBERLAIN, A. J.; McPARTLAN, H.; MACLEOD, I.; SETHURAMAN, L.; GODDARD, M. E. Accuracy of marker assisted selection with single markers and marker haplotypes in cattle. *Genetical Research*, v. 89, p. 215- 220, 2007

HILL, W. G.; ROBERTSON, A. Linkage disequilibrium in finite populations. *Theoretical and Applied Genetics*, v.38, p.226-231, 1968.

HITOMI, K.; HORIO, Y.; IKURA, K.; YAMANISHI, K.; MAKI, M. Analysis of epidermal-type transglutaminase (TGase 3) expression in mouse tissues and cell lines. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 33, 491–498, 2001.

HU, Z. L.; PARK, C. A.; REECY, J. M. Developmental progress and current status of the Animal QTLdb. *Nucleic Acids Research*, v. 44, n. D1, p. D827-D833, 2016.

HUANG, D. W.; SHERMAN, B. T. & LEMPICKI, R. A. Bioinformatics enrichment tools: Paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Research*, 37(1), 1-13. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn923>. 2009a.

HUANG, D. W.; SHERMAN, B. T. & LEMPICKI, R. A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nature Protocols*, 4(1), 44-57. <http://doi.org/10.1038/nprot.2008.211>. 2009b.

JIN, Z.Y.; KU, B.S.; YAO, H.Y.; LI, Z.H.; RAO, Y. Relationship between the function of 5-HT_{1A,2} receptors and waking-sleeping stages. *Chin. Pharmacol. Bull.* 16, 208–211, 2000.

JOHN, S.; THIEBACH, L.; FRIE, C.; MOKKAPATI, S.; BECHTEL, M.; NISCHT, R.; ROSSER-DAVIES, S.; PAULSSON, M.; SMYTH, N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is required for proper hair development, but not the formation of the epidermal barrier. *PLoS ONE*. 7, e34252, 2012.

JORDAN, B. et al. Genome complexity reduction for SNP genotyping analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, Washington, v. 99, n. 5, p. 2942-2947, 2002.

KADARMIDEEN, H. N. The use of genetic and genomic technologies to improve reproductive performance in cattle. AUSTRALIAN COLLEGE OF VETERINARY – SCIENTIST ANNUAL CONFERENCE, p.36-44, 2010.

KANG, S., Zhao, X., XING, H., WANG, N., ZHOU, R., Chen, S., Li, W., ZHAO, J., DUAN, Y., Sun, D., LI, Y. Polymorphisms in the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and the risk of human adenomyosis environmental and molecular mutagenesis, 2008.

KANDEL, E.S. and HAY, N. The regulation and activities of the multifunctional serine/threonine kinase Akt/PKB. *Exp. Cell Res.* 253: 210–229, 1999.

KHATKAR, M. S.S.; RANDHAWA, I. A. S. A. S.; RAADSMA, H. W. W. Meta-assembly of genomic regions and variants associated with female reproductive in cattle. *Livestock Science*, v. 166, n.1, p. 144-157, ago. 2014.

KWOK, P. Y.; ZHIJIE, G. U. Single nucleotide polymorphism libraries: why and how are we building them?. *Molecular Medicine Today*, Oxford, v. 5, n. 12, p. 538–543, 1999.

KWOK, P.Y.; DENG, Q.; ZAKERI, H.; TAYLOR, S. L.; NICKERSON, D.A. Increasing thein formation content of STS-based genome maps: identifying polymorphisms in mapped STSs. *Genomics*, v. 31, p. 123-126, 1996.

LANGBEIN, L.; YOSHIDA, H.; PRAETZEL-WUNDER, S.; PARRY, D.A.; SCHWEIZER, J. The keratins of the human beard hair medulla: The riddle in the middle. *J. Investig. Dermatol.* 130, 55–73, 2010.

LAPIÈRE C.M., LENAERS A. & KOHN L.D. Procollagen peptidase: an enzyme excising the coordination peptides of procollagen. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 68:3054-3058, 1971.

LE MOS, A. de M.; VALENTE, J. Melhoramento genético. In: SAMPAIO, A. O. *et al.* (Aut). Trabalhador na bovinocultura de leite: manual técnico. Belo Horizonte: SENAR-AR/ MG/ Embrapa, p. 233-248, 1997.

LISTA, F. N.; CHIQUIERI, J.; NERY, V. L. H. Criação de bovinos nos trópicos. *A Lavoura*, 108, 654, 16-17, 2005.

LIU, R.; SUN, Y.; ZHAO, G.; WANG, F.; WU, D.; ZHENG, M.; CHEN, J.; ZHANG, L.; HU, Y.; WEN, J. Genome-Wide Association Study Identifies Loci and Candidate Genes for Body Composition and Meat Quality Traits in Beijing-You Chickens. *PLOS ONE*, v.8, 2013.

MAIA, A. S. C.; SILVA, R. G.; BERTIPAGLIA, E. C. A. Características do pelame de vacas Holandesas em um ambiente tropical: um estudo genético e adaptativo. Revista Brasileira de Zootecnia, v.32 n.4, p.843-853, 2003.

MARTELLO, L. S. et al. Respostas fisiológicas e produtivas de vacas holandesas em lactação submetidas a diferentes ambientes. Revista Brasileira de Zootecnia, Viçosa, MG, n. 33, p. 181-191, 2004.

MATARAZZO, S. V. Eficiência do sistema de resfriamento adiabático evaporativo em confinamento do tipo *freestall* para vacas em lactação. Tese de Doutorado. São Paulo, 2004.

MATOS, M. C. Associação genômica ampla para características reprodutivas em bovinos da raça nelore. Dissertação (mestrado). 2013. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2013.

MATUKUMALLI, L.K., LAWLEY, C.T., SCHNABEL, R.D., TAYLOR, J.F., ALLAN, M.F., HEATON, M.P. ET AL. (2009). Development and characterization of a high-density SNP genotyping assay for cattle. PLoS One 4:e 5350, 2009.

MAZZA, M. C. M. Entobiologia e conservação do bovino Pantaneiro. Corumbá: EMBRAPA-CPAP, 61 p.,1994.

MCCARTHY, M. I. et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty, and challenges. Nature Reviews Genetics, v. 9, n. 5, p. 356-369, 2008.

McDOWELL, R. R. Bases biológicas de la producción animal em zonas tropicalis. Acribia: Zaragoza, p. 69.1974.

MEDEIROS, L. F. D.; VIEIRA, D. H. Bioclimatologia animal. Rio de Janeiro: Ministério da Educação e Cultura, 1997.

MENEZES, G.R.O., REGITANO, L.C.A., SILVA, M.V.G.B., CARDOSO, F.F., SILVA, L.O.C., SIQUEIRA, F., EGITO, A.A. Genômica aplicada ao melhoramento genético de gado de corte. In: Melhoramento genético aplicado em gado de corte. Brasília: EMBRAPA. cap. 17, p. 213-22600, 2013.

MEUWISSEN, T. H.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker map. *Genetics*, v. 157, n. 4, p. 1819-29, 2001.

MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; LOURENCO, D.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; VITEZICA, Z. Manual for BLUPF90 family of programs. Athens: University of Georgia; 2014.

MORAES, J. B. Termorregulação e adaptabilidade ao clima em caprinos no semiárido piauiense. 2010. 37 p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Federal de Piauí, Teresina, 2010.

MULLER, M., JASMIN, J.R., MONTEIL, R.A., and LOUBIERE, R. Embryology of the hair follicle. *Early Hum. Dev.* 26: 159–166, 1991.

NAKAYA, H. L.; AMARAL, P. P.; LOURO, R.; LOPES, A.; FACHEL, A. A.; MOREIRA, Y. B.; EL-JUNDI, T. A.; SILVA, A. M. da; REIS, E. M.; VERJOVSKI-ALMEIDA, S. Comment reviews reports deposited research refereed research interactions information Genome mapping and expression analyses of human intronic noncoding RNAs reveal tissuespecific patterns and enrichment in genes related to regulation of transcription. *Genome Biology*, v.8, article. R-43, 2000.

NEIVA, R. S. Produção de bovinos leiteiros. Lavras: UFLA, p. 534, 1998.

NOBRE, I. S.; SOUZA, B. B.; MARQUES, B. A. A.; BATISTA, N. L. Efeito de diferentes níveis de concentrado e inclusão de gordura protegida na dieta sobre o desempenho produtivo e termorregulação de ovinos. *Agropecuária Científica no Semiárido*, v. 9, n. 2, p. 14-20, 2013.

OGAWA, H.; GOLDSMITH, L.A. Human epidermal transglutaminase. Preparation and properties. *J. Biol. Chem*, 251, 7281–7288, 1976.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Disponível em: <<http://www.onu.org.br/>>. Acesso em: 25 jan. 2020.

ORGANIZAÇÃO PARA COOPERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO. Disponível em: <<http://www.oecd.org.br/>>. Acesso em 2020.

PENNA, V. M. Genética e Melhoramento Animal. Uberaba: ABCZ / FAZU, p. 83, 2006.

PEREIRA, J. C. C. Heterose e cruzamentos. In: _____. Melhoramento genético aplicado aos animais domésticos. Belo Horizonte: FEP-MVZ, p. 157-229, 1983.

PEREIRA, J. C. C. Cruzamentos em bovinos de leite. In: _____. Melhoramento genético aplicado à produção de leite. Belo Horizonte: FEP-MVZ, p. 62-83, 1998.

PEREIRA, J. C. C. Heterose e cruzamentos. In: _____. Melhoramento genético aplicado à produção animal. Belo Horizonte: FEP-MVZ, p. 137-197, 1999.

PINHEIRO, M. G. Variação genética de características da capa externa de vacas da raça Holandesa em ambiente tropical. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina, 1996. 43p. Tese (Doutorado em Genética) - Faculdade de Medicina/ Universidade de São Paulo, 1996.

PIRES, M. F. A.; CAMPOS, A. T. Conforto animal para maior produção de leite. Viçosa, MG: CTP, 255 p., 2008.

POLIDO, P. B.; FERREIRA, F. G.; ALBERTON, O.; SOUZA, S. G. H. de. Marcadores moleculares aplicados no melhoramento genético de bovinos. Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR, Umuarama, v. 15, n. 2, p. 161-169, jul/dz. 2012.

PONSUKSILI, S.; MURANI, E.; TRAKOOLJUL, N.; SCHWERIN, M.; WIMMERS, K. Discovery of Candidate Genes for Muscle Traits Based on GWAS Supported by eQTLanalysis. International Journal of Biological Sciences, v.10, p.327-337, 2014.

PRIMO, A. T. The discovery of Brazil and the introduction of domestic animals. In: GLOBAL CONFERENCE ON CONSERVATION OF DOMESTIC ANIMAL GENETIC RESOURCE, 5., 1993, Brasília. Anais... Brasília: Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, 1 CD ROM., 1993.

PRYCE, J. E.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Novel strategies to minimize progeny inbreeding while maximizing genetic gain using genomic information. Journal of dairy science, v.93, n. 7, p. 3331-3345, 2010.

R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2014.

RAMALHO, M. A. P.; SANTOS, J. B.; PINTO, C. A. B. P. Genética na agropecuária. Lavras: UFLA, 464 p., 2008.

REISSMANN, M. & LUDWIG, A. Pleiotropic effects of coat colour-associated mutations in humans, mice and other mammals. *Seminars in cell & developmental biology* 24, 576–586, <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2013.03.014>. 2013.

RESENDE, et. al.; Accuracy of Genomic Selection Methods in a Standard Data Set of Loblolly Pine, v. 190(4), 2012.

RIBEIRO, J. M.; GASPARINO, G., MARQUES, D. S., LUIZETTI, F., SOARES, M. A. M., ZEOULA, L. M. Método não- Método não-invasivo na obtenção de DNA de búfalos. *Acta Sci. Anim. Sci., Maringá*, v. 30, n. 4, p. 479-483, 2008.

RINCON, G.; WEBER, K. L.; VAN EENENNAAM, A. L. V.; GOLDEN, B. L.; MEDRANO, J. F. Hot topic: Performance of bovine high-density genotyping platforms in Holsteins and Jerseys. *American Dairy Science Association*, v.94, 2011.

ROBERTO, J. V. B. Efeito do ambiente térmico e uso de termografia de infravermelho em caprinos Saanen e seus mestiços com Boer no semiárido brasileiro. 2012. 90 p. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Universidade Federal de Campina Grande, Patos, 2012.

SANTANA, M. H. A. H. A. et al. Genome-wide association study for feedlot average daily gain in Nellore cattle (*Bos indicus*). *Journal of animal breeding and genetics = Zeitschrift für Tierzüchtung und Züchtungsbiologie*, v. 131, n. 3, p. 210-6, 2014.

SANTIAGO, A. A. Cruzamentos. In: _____. Os cruzamentos na pecuária bovina: raças taurinas, raças zebuínas, cruzamentos. Campinas: Instituto campineiro de ensino agrícola, p. 387-416, 1984.

SARGOLZAEI, M.; CHESNAIS, J. P.; SCHENKEL, F.S. A new approach for efficient genotype imputation using information from relatives. *BMC Genomics*, 15, 478, 2014.

SILANIKOVE, N. Effects of heat stress on the welfare of extenively managed domestic ruminants. *Livestock Production Science*, 67, 1-18, 2000.

SIMIANER, H. Genomic and other revolutions - why some technologies are quickly adopted and other are not. *Animal Frontiers*, v. 6, n. 1, p. 53, 2106.

SILVA, M. V. G. B.; BERGMANN, J. A. G.; MARTINEZ, M. L. et al. Associação genética, fenotípica e de ambiente entre as medidas de eficiência reprodutiva e produção de leite na raça Holandesa. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v.27, n.6, p.1115-1122, 1998.

SILVA, R. G. Estimativa do balanço térmico por radiação em vacas Holandesas expostas ao sol e à sombra em ambiente tropical. *Revista Brasileira de Zootecnia*, Viçosa, MG, v. 28, p. 1403-1411, 1999.

SILVA, R. G. Introdução a bioclimatologia animal. São Paulo: Nobel, 286 p., 2000.

SILVA, R. G. Biofísica ambiental: Os animais e seu ambiente. Jaboticabal: Funep. 393 p., 2008.

SILVA, J. C. P. M. Bem-estar do gado leiteiro: a importância do conforto térmico para o alto desempenho do gado. Porto Alegre: Aprenda Fácil, 125 p., 2012.

SILVA FILHO, F. P. Adaptabilidade ao calor e índices ambientais para vacas da raça Holandesa no semiárido. 2013. 87 p. Tese (Doutorado em Produção Animal) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2013.

SILVA, T. P. D.; SOUZA, J. S. C. Produção de leite de vacas submetidas a diferentes períodos de exposição à radiação solar no sul de Piauí. *Revista Agrarian*, Dourados, v. 6, n. 21, p. 320-325, 2013.

SOLOMON, J. M. Changes in HSP70 alter thermotolerance and heat-shock regulation in *Drosophila*. *The New Biologist*, Philadelphia, v. 3, n. 11, p. 1106-1120, 1991.

SOUZA, J. M. D. Características de adaptabilidade em bovinos de corte. Campo Grande: [s. n.], 2009.

SOUZA, B. B.; BATISTA, N. L. Os efeitos do estresse térmico sobre a fisiologia animal. *Agropecuária Científica no Semiárido*, Campina Grande, v. 8, n. 3, p. 6-10, 2012.

SOORI, V. A., WATONABE, K. N., VALKONEN, J. P. T. Predicted kinase-3a motif of a resistance gene analogue as a unique marker for vírus resistance. *Theoretical and Applied Genetics*. 99. p. 164170, 1999.

STRANDÉN I, GARRICK DJ. Technical note: Derivation of equivalent computing algorithms for genomic predictions and reliabilities of animal merit. *J. Dairy Sci.* 92:2971–5, 2009.

TARCSA, E.; MAREKOY, L.N.; ANDREOLI, J.; IDLER, W.W.; CANDI, E.; CHUNG, S.I.; STEINERT, P.M. The fate of trichohyalin. Sequential post-translational modifications by peptidyl-arginine deiminase and transglutaminases. *J. Biol. Chem.* 272, 27893–27901, 1997.

TEIXEIRA, N. M. Raças e tipos. In: VALENTE, J. et al. (Edit). *Melhoramento genético de bovinos de leite*. Juiz de Fora: Embrapa-CNPGL, p. 71-87, 2001.

TEODORO, R. L. et al. Cruzamentos. In: VALENTE, J. et al. (Edit). *Melhoramento genético de bovinos de leite*. Juiz de Fora: Embrapa-CNPGL, p. 89-104, 2001.

THIBAUT, S.; CAVUSOGLU, N.; DE BECKER, E.; ZERBIB, F.; BEDNARCZYK, A.; SCHAEFER, C.; VAN DORSSELAER, A.; BERNARD, B.A. Transglutaminase-3 enzyme: A putative actor in human hair shaft scaffolding? *J. Investig. Dermatol.* 129, 449–459, 2009.

TITTO, E. A. L. Clima: Influência na produção de leite. In: *AMBIÊNCIA NA PRODUÇÃO DE LEITE EM CLIMA QUENTE*, Piracicaba. Anais... Piracicaba. FEALQ, p. 10-23, 1998.

TIZIOTO, P. C. Identificação de regiões genômicas e genes candidatos associados com qualidade de carne e conteúdo de minerais no músculo em bovinos da raça Nelore. 2014. 25 p. Tese (Doutorado em Genética Evolutiva e Biologia Molecular) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2014.

UDO, H. M. J. Hair coat characteristics in Friesian heifers in the Netherlands and Kenya. Wageningen: Meded. Landbouwhogeschool Wageningen. 135 p, 1978.

URIBE-VELASQUEZ, L. F.; OBA, E.; BRASIL, L. H. A.; SOUZA, F. N.; WECHSLER, F. S. Efeito do estresse térmico nas concentrações plasmáticas (P4) e estradiol 17- β (E2) e temperatura retal em cabras da raça Pardo Alpina. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 30, 2, 388-393, 2001.

UTSUNOMIYA, Y.T.; CARMO, A.S.; CARVALHEIRO, R.; NEVES, H.H.R.; MATOS, M.C.; ZAVAREZ, L.B.; O'BRIEN, A.M.P.; SOLKNER, J.; McEWAN, J.C.; COLE, J.B.; TASSELL, C.P.V.; SCHENKEL, F.S.; SILVA, M.V.G.B.; PORTO NETO, L.R.; SONSTEGARD, T.S.; GARCIA, J.F. Genome-wide association study for birth weight in Nellore cattle points to previously described orthologous genes affecting human and bovine height. *BMC Genetics*, v.14, 2013.

VAASTSTRA B.L., HALLIDAY W.D. & WAROPASTRAKUL S. Dermatosparaxis in two white Dorper lambs. *N. Z. Vet. J.* 59:258-260, 2011.

VANRADEN, P. M. Efficient Methods to Compute Genomic Predictions. *Journal of Dairy Science*, v. 91, p.4414-4423, 2008.

VANRADEN, P. M.; VAN TASSELL, C. P.; WIGGANS, G. R.; SONSTEGARD, T. S.; SCHNABEL, R. D.; TAYLOR, J. F.; et al. Invited review: reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. *J Dairy Sci.* 92:16–24, 2009.

VILLARES, J. B. Eficiência reprodutiva de bovinos puros e cruzados. In: PEIXOTO, A. M.; MOURA, J. C.; FARIA, V. P. de (Edit.). *Bovinocultura de corte: fundamentos da exploração racional*. 2.ed. Piracicaba: FEALQ, 530 p., p. 91-127, 1993.

VISSCHER, P.M.; BROWN, M.A.; MCCARTHY, M.I.; YANG, J. Five Years of GWAS Discovery. *The American Journal of Human Genetics*, v.90, p.7–24, 2012.

VITEZICA, Z. G.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; LEGARRA, A. Bias in genomic predictions for populations under selection. *Genet Res (Camb)*. 93:357–66, 2011.

WANG, H.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; MUIR, W. M. Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. *Genet Res (Camb)*. 94:73–83, 2012.

WELLER, J.I.; RON, M. Invited review: Quantitative trait nucleotide determination in the era of genomic selection. *Journal of Dairy Science*, v.94, 2011.

WHITTAKER, J.C.; THOMPSON, R.; DENHAM, M.C.; 2000. Marker assisted selection using ridge regression. *Genetics Research* 75, p.249-252, 2000.

WOLFE, M. D. et al. Genome-Wide Association and Prediction Reveals Genetic Architecture of Cassava Mosaic Disease Resistance and Prospects for Rapid Genetic Improvement. *The Plant Genome*, v. 9, n. 2, 2016.

WU, Y.; FAN, H.; WANG, Y.; ZHANG, L.; GAO, X.; CHEN, Y.; LI, J.; REN, H.; GAO, H. Genomewide association studies using haplotypes and individual SNPs in Simmental cattle. *PLoS One*. 9. p. 109-330, 2014.

YU, J., PRESSOIR, G., BRIGGS, W. H., BI, I. V., YAMASAKI, M, DOEBLEY, J. F., MCMULLEN, M. D., GAUT, B. S., NIELSEN, D. M., HOLLAND, J. B., KRESOVICH, S., BUCKLER, E. S. A unified mixed-model method for association mapping that accounts for multiple levels of relatedness. *Nature Genetics*, v.38, p. 20-208, 2006.

YANG, J. et al. Genome-Wide Complex Trait Analysis (GCTA): Methods, Data Analyses, and Interpretations. In: [s.1: s.n.]. p. 215-236, 2013.

ZHANG, J.; ZHI, H.Y.; DING, F.; LUO, A.P.; LIU, Z.H. Transglutaminase 3 expression in C57BL/6J mouse embryo epidermis and the correlation with its differentiation. *Cell Res*. 15, 105–110, 2005.

ZHANG, Z.; LIU, J.; DING, X.; BIJMA, P.; DE KONING, D. J.; ZHANG, Q. Best linear unbiased prediction of genomic breeding values using a trait-specific marker-derived relationship matrix. *PLoS One*. 5: e12648, 2010.

ZHOU H., HICKFORD J.G. & FANG Q. A premature stop codon in the ADAMTS2 gene is likely to be responsible for dermatosparaxis in Dorper sheep. *Anim. Genet*. 43:471-473, 2012.

9. APÊNDICES

Tabela 2. SNPs significativos para a característica comprimento de pelo, considerando o limite de significância $P > 0,04$.

SNP	Cromossomo	Inicial	Final	PValor
4029	1	93245919	93645919	4.0756661953
6010	1	139037418	139437418	4.3916660922
21957	4	78765938	79165938	4.9460375658
22556	4	92198977	92598977	4.1746023442
33524	6	79663498	80063498	4.2004217176
37320	7	34408088	34808088	4.6361343705
43966	8	66833400	67233400	4.1746023442
66102	13	52415553	52815553	4.4616539252
68659	14	21731720	22131720	4.1550446584
69965	14	44903351	45303351	4.0558734636
69966	14	44932181	45332181	4.4396960934
79368	17	4958693	5358693	4.5278478603
79578	17	9597276	9997276	4.5337548436
79580	17	9658182	10058182	4.0318588624
81263	17	48108515	48508515	4.2385330925
81391	17	50507074	50907074	4.0170809981
81805	17	60509963	60909963	4.1281838203
84676	18	51862857	52262857	4.249822737
87895	19	59614966	60014966	4.5305392911
91661	20	70919829	71319829	4.0347867444
98598	23	27042625	27442625	4.2691931943
108048	27	13570666	13970666	4.1746661677
110772	28	30601890	31001890	4.1545847929

SNP = snp presente; Cromossomo = cromossomo em que se encontra o snp; posições inicial e final no cromossomo; PValor = limite de significância.

Tabela 3. SNPs significativos para a característica espessura do pelame, considerando o limite de significância $P > 0,04$.

SNP	Cromossomo	Inicial	Final	PValor
4655	1	108626583	109026583	4.2891629399
7794	2	15379710	15779710	4.0046310745
9453	2	52686442	53086442	4.3608868999
19721	4	23009116	23409116	4.0033434441
20561	4	44043375	44443375	4.2745148331
20563	4	44069909	44469909	4.2745148331
27382	5	77607615	78007615	4.7981266321
31845	6	42609199	43009199	5.9262076576
38611	7	65173501	65573501	4.5019869502
38634	7	65696228	66096228	4.2809097523
44180	8	71942464	72342464	5.0771031184
46702	9	18801809	19201809	4.1625474153

51867	10	28866633	29266633	4.4449726383
74847	15	70505952	70905952	4.4279868103
94683	21	69209575	69609575	5.380142542
94769	22	1077064	1477064	4.2007619219
95162	22	8590565	8990565	5.6128499004
95406	22	14183304	14583304	4.4937047696
112966	29	30748562	31148562	4.1116044716

SNP = snp presente; Cromossomo = cromossomo em que se encontra o snp; posições inicial e final no cromossomo; PValor = limite de significância.

Tabela 4. SNPs significativos para a característica frequência respiratória, considerando o limite de significância $P > 0,04$.

SNP	Cromossomo	Inicial	Final	PValor
3584	1	81646168	82046168	4.2305786804
48679	9	65786941	66186941	4.2191763756
54388	10	89339554	89739554	4.2979019336
65979	13	48414101	48814101	4.2349149636
66243	13	55582040	55982040	4.284036601
78312	16	64650968	65050968	4.2147136764
82393	18	221450	621450	4.0566156373
87501	19	52632422	53032422	4.5014083159
89385	20	19882715	20282715	4.1941248092
92288	21	15045321	15445321	4.3388600194

SNP = snp presente; Cromossomo = cromossomo em que se encontra o snp; posições inicial e final no cromossomo; PValor = limite de significância.

Tabela 5. SNPs significativos para a característica número de pelos, considerando o limite de significância $P > 0,04$.

SNP	Cromossomo	Inicial	Final	PValor
830	1	18225564	18625564	5.1741528638
4996	1	117216684	117616684	4.3943483322
6010	1	139037418	139437418	4.6988969174
7078	2	801022	1201022	4.0286428022
10978	2	89497024	89897024	5.3283737711
10984	2	89709075	90109075	4.1468743209
15082	3	43432260	43832260	4.3220765638
16815	3	82197020	82597020	4.5701879558
17103	3	88106550	88506550	4.5283949854
18387	3	116856377	117256377	5.4530051372
18804	4	4411486	4811486	4.1137044259
18976	4	7422434	7822434	5.791328779
20735	4	48698458	49098458	4.6084689127
23916	5	1726574	2126574	4.1478710194
25726	5	42683310	43083310	4.4720643148
29489	5	118734752	119134752	5.0771006838
30183	6	11780891	12180891	5.1645107784

30984	6	28051547	28451547	4.1561270362
35527	7	214850	614850	5.3241270848
37400	7	35915061	36315061	4.0262469082
37626	7	40932191	41332191	4.7772180018
38434	7	61379999	61779999	4.502582543
39217	7	78174653	78574653	4.1362226953
45496	8	104153873	104553873	4.4953434436
46847	9	22422058	22822058	4.3079736951
46857	9	22659487	23059487	4.5390997354
47161	9	29413747	29813747	4.2856219306
53780	10	76125952	76525952	4.0924020414
53843	10	77588139	77988139	4.3662917561
58454	11	75850454	76250454	4.2083109166
61626	12	38563631	38963631	4.0542759147
65261	13	32409189	32809189	5.3071869927
65418	13	36555981	36955981	4.3412979355
66089	13	51994789	52394789	4.8666284215
66091	13	52047494	52447494	4.5543234548
66094	13	52175682	52575682	4.8804402616
66096	13	52198945	52598945	4.3938351797
67575	14	1888718	2288718	5.1621926208
67766	14	5285143	5685143	4.364289031
68707	14	22098674	22498674	4.3877497012
68987	14	23914804	24314804	4.5663991784
68989	14	23932954	24332954	4.3282269408
68990	14	23938694	24338694	4.5631758838
68995	14	23964801	24364801	4.0650592059
69349	14	29348111	29748111	4.9349461611
69364	14	29652593	30052593	4.2889800559
71361	14	77134173	77534173	4.0227844923
74619	15	65729958	66129958	4.1079636271
74905	15	71780973	72180973	4.583542458
76057	16	12323604	12723604	4.7439278664
76456	16	20730419	21130419	4.3537375604
76461	16	20877368	21277368	4.3562496189
79822	17	15085754	15485754	4.0390724653
80460	17	29901435	30301435	4.4062389944
84676	18	51862857	52262857	5.4824241628
85824	19	10396040	10796040	4.0127647363
88699	20	5686115	6086115	4.4739585071
90894	20	55863226	56263226	4.0997144856
96133	22	32372065	32772065	5.2932880026
96722	22	45792536	46192536	4.0085947159
102549	24	52977957	53377957	4.1303995678
103993	25	19986723	20386723	4.4704391641
107099	26	46471404	46871404	4.3600885928

107317	26	50195547	50595547	4.2371875618
110544	28	25230523	25630523	6.3311224288
110546	28	25338184	25738184	4.4234847398
110688	28	28544362	28944362	4.013412616
110691	28	28628161	29028161	4.013412616
110693	28	28753903	29153903	4.0130208154
110696	28	28813128	29213128	4.0130208154
110698	28	28865497	29265497	4.0130208154
110933	28	34332191	34732191	5.6327305961
111180	28	39786537	40186537	7.173408883
111183	28	39833865	40233865	7.1836934897
111935	29	8460878	8860878	4.215000951
111999	29	9851878	10251878	5.1346360339
112927	29	29988256	30388256	5.2527754662
112946	29	30362685	30762685	4.3726105315

SNP = snp presente; Cromossomo = cromossomo em que se encontra o snp; posições inicial e final no cromossomo; PValor = limite de significância.

Tabela 6. SNPs significativos para a característica temperatura do pelame, considerando o limite de significância $P > 0,03$.

SNP	Cromossomo	Inicial	Final	PValor
4192	1	96989192	97389192	3.1974928121
5954	1	137757959	138157959	3.3445762771
8522	2	31301646	31701646	3.7529832571
9553	2	54712507	55112507	3.4512383562
11153	2	93918669	94318669	3.7012327552
12068	2	114265265	114665265	3.1147921203
18240	3	114601630	115001630	3.7778075539
21456	4	66613256	67013256	3.1613707027
22180	4	84010653	84410653	3.1112818951
22219	4	84686841	85086841	3.3166576217
27217	5	73825900	74225900	3.149485941
30593	6	19537489	19937489	3.0617217177
35097	6	110211066	110611066	3.2244938663
39477	7	83461814	83861814	3.0152534981
40659	7	106133064	106533064	3.5514068028
44921	8	90295392	90695392	3.0348505382
52116	10	34890781	35290781	3.1353534648
53601	10	70913322	71313322	3.1490945899
60213	12	5998622	6398622	3.4237017641
60966	12	21778172	22178172	3.3578563623
60967	12	21797600	22197600	3.3995599344
67715	14	4386387	4786387	3.1157367176
71980	15	5425297	5825297	3.0952303796
81340	17	49521864	49921864	3.0285805806
88269	20	2492493	2892493	3.3904794008

98904	23	34075262	34475262	3.6751109963
-------	----	----------	----------	--------------

SNP = snp presente; Cromossomo = cromossomo em que se encontra o snp; posições inicial e final no cromossomo; PValor = limite de significância.

Tabela 7. SNPs significativos para a característica temperatura retal, considerando o limite de significância $P > 0,04$.

SNP	Cromossomo	Inicial	Final	PValor
276	1	5429126	5829126	5.1673976798
371	1	7118859	7518859	4.8760938121
416	1	8129113	8529113	4.8473403876
1540	1	34224718	34624718	6.1357757187
2092	1	46657082	47057082	4.2131405817
2613	1	59428465	59828465	4.4487429267
5019	1	117687255	118087255	4.4543766448
5112	1	119541926	119941926	5.8080548173
5482	1	128015459	128415459	4.4098459149
7267	2	3932047	4332047	6.5313206018
7824	2	15903009	16303009	4.967648876
9977	2	64283815	64683815	5.1820529784
10611	2	79119741	79519741	4.2178879668
10613	2	79157641	79557641	4.1677300798
14003	3	19684048	20084048	4.0139013036
16525	3	75115684	75515684	4.1082641167
17777	3	103585729	103985729	4.2213798937
23085	4	105346934	105746934	7.5340625353
23096	4	105909340	106309340	4.8533157535
24329	5	9203630	9603630	4.2691742869
24737	5	19106379	19506379	4.3026093943
25543	5	38438801	38838801	4.1963186288
27477	5	80488472	80888472	4.670793673
30141	6	11026708	11426708	4.2171862961
33048	6	67112644	67512644	4.0420348374
33286	6	73439182	73839182	5.9382604976
33324	6	74690969	75090969	8.8890453394
33666	6	83112815	83512815	5.6426200619
33671	6	83270850	83670850	4.9123871997
33676	6	83344673	83744673	4.9123871997
33690	6	83670651	84070651	4.4716337039
35009	6	108945986	109345986	5.9605666203
35096	6	110200957	110600957	4.2071934603
35190	6	111721000	112121000	4.3282262051
35329	6	114161821	114561821	4.006506348
35724	7	1924198	2324198	4.0858086884
36098	7	10256355	10656355	5.0314751007
36652	7	22073701	22473701	4.2312692615
36918	7	26361886	26761886	4.0513661983

36942	7	26681081	27081081	6.4493754255
37869	7	47179017	47579017	4.3829670718
38481	7	62564000	62964000	4.7112743732
39344	7	80802985	81202985	5.5047672122
41644	8	13552985	13952985	4.0751967231
41810	8	17249956	17649956	4.379156047
42318	8	28366208	28766208	6.6585577849
43065	8	45192280	45592280	8.9652988458
43783	8	62815804	63215804	4.5156251339
46634	9	17025694	17425694	5.5255598513
46699	9	18736435	19136435	5.1269067599
47713	9	42284867	42684867	9.7605094714
48098	9	52399320	52799320	1.03834968168
48256	9	55906857	56306857	6.7693719832
49965	9	94928293	95328293	4.2951785303
51197	10	12812818	13212818	4.5197305917
52051	10	33164541	33564541	4.0352603512
52315	10	40100919	40500919	4.1305551185
52742	10	50175243	50575243	4.1082874017
53584	10	70279647	70679647	5.8180403726
53587	10	70401203	70801203	5.7803651784
53993	10	80992985	81392985	4.0699267399
55972	11	16010947	16410947	4.4241735383
57923	11	62383295	62783295	4.1800705106
58031	11	65103692	65503692	4.7530467263
58036	11	65252202	65652202	4.9358637409
58195	11	68837203	69237203	4.6270346349
58218	11	69365696	69765696	7.0008904155
58373	11	73668530	74068530	4.2214596272
58568	11	78440955	78840955	7.0605526878
59274	11	94383198	94783198	1.14878406075
65084	13	28511545	28911545	4.3822332548
67262	13	79373911	79773911	4.6311413415
68013	14	9252923	9652923	5.0001118131
71821	15	2654992	3054992	5.8873097015
74672	15	66686858	67086858	5.6243316872
77331	16	38632988	39032988	6.6559730112
77346	16	39309462	39709462	5.8487401889
77383	16	40522856	40922856	5.964153076
78289	16	64023291	64423291	6.3578545464
81934	17	63190808	63590808	4.8854364255
83782	18	30282639	30682639	9.6125050977
84476	18	46872539	47272539	4.7543035684
84500	18	47531807	47931807	4.9881936158
86665	19	30624076	31024076	4.9751058635
86930	19	37242523	37642523	6.9944733901

87460	19	51199192	51599192	1.22261960875
88918	20	8916722	9316722	5.5644778152
88965	20	9925162	10325162	6.8614026589
89045	20	11546445	11946445	4.7095936716
91650	20	70667144	71067144	4.3865951388
91725	21	2441544	2841544	4.3887813532
91838	21	5134030	5534030	4.7550248335
92639	21	22613679	23013679	4.9305844399
93455	21	42906244	43306244	4.2551864942
95491	22	16300489	16700489	1.24896831054
95684	22	20793907	21193907	4.760607725
96388	22	38352370	38752370	4.4963898077
100483	24	13498954	13898954	9.5720951952
101192	24	26348742	26748742	4.4251211223
101489	24	28295453	28695453	5.485197041
104517	25	32144248	32544248	7.0132236909
104880	25	39544660	39944660	4.8501463645
105351	26	7018805	7418805	5.6575556693
107080	26	46221801	46621801	7.3978579844
111159	28	39236309	39636309	4.1365023483
112215	29	14451661	14851661	7.071719587
113201	29	35411056	35811056	4.7450509706

SNP = snp presente; Cromossomo = cromossomo em que se encontra o snp; posições inicial e final no cromossomo; PValor = limite de significância.

Quadro 1. Análise funcional dos termos de ontologia gênica para a característica comprimento de pelos, considerando o limite de significância $P < 0,05$.

Categoria	Termo	P-valor	Genes
Processos Biológicos	GO:0097119~postsynaptic density protein 95 clustering	0.0257	<i>NLGN1, LRRC4</i>
	GO:1904861~excitatory synapse assembly	0.0257	<i>NLGN1, LRRC4</i>
	GO:0006355~regulation of transcription, DNA-templated	0.0279	<i>KAT6B, ZNF404, TCEA1, ZNF226, ZNF45, ZNF235, NELFE</i>
	GO:0045056~transcytosis	0.0308	<i>MAL2, AGER</i>
	GO:0006631~fatty acid metabolic process	0.0310	<i>LYPLA1, TNXB, AACS</i>
	GO:0035725~sodium ion transmembrane transport	0.0343	<i>SLC6A19, SLC6A18, SLC6A3</i>
	GO:0032760~positive regulation of tumor necrosis factor production	0.0366	<i>LEP, LPL, AGER</i>
Componente Celular	GO:0005730~nucleolus	0.0061	<i>NOP56, RBM28, TERT, FBXW7, RBM19, DHX37, TCEA1, BRWD1, GLI3</i>
	GO:0009986~cell surface	0.0200	<i>NLGN1, NOTCH4, PLAUR, LPL, EGFL8, SLC6A3</i>
	GO:0005887~integral	0.0322	<i>NLGN1, SLC6A19, SLC6A18,</i>

	component of plasma membrane		<i>SAMD8, PLAUR, OPRK1, SLC12A7, SLC6A3, TMC2</i>
Função Molecular	GO:0046872~metal ion binding	0.0017	<i>ZNF283, EBF4, ZNF45, RNF5, GLI3, SLC6A3, NKD2, C2, TERT, KAT6B, IMPDH1, ZNF404, ZNF227, DXO, ZNF226, TGM6, TGM3</i>
	GO:0000978~RNA polymerase II core promoter proximal region sequence-specific DNA binding	0.0184	<i>ZNF283, ATF6B, PBX2, ZNF227, EBF4, ZNF226, ZNF45, ZNF235, GLI3, ZNF234, NR3C2</i>
	GO:0015293~symporter activity	0.0208	<i>SLC6A19, SLC6A18, SLC15A4</i>
	GO:0000981~RNA polymerase II transcription factor activity, sequence-specific DNA binding	0.0299	<i>ZNF283, ATF6B, PBX2, ZNF404, EBF4, ZNF226, ZNF45, ZNF235, GLI3, ZNF234</i>
	GO:0015175~neutral amino acid transmembrane transporter activity	0.0313	<i>SLC6A19, SLC6A18</i>
	GO:0003810~protein-glutamine gamma-glutamyltransferase activity	0.0357	<i>TGM6, TGM3</i>
	GO:0003723~RNA binding	0.0391	<i>RBM28, RBM19, DHX37, SKIV2L, DXO, SND1, SNRPB, NELFE</i>
Vias metabólicas (KEGG pathway)	bta04610:Complement and coagulation cascades	0.0159	<i>C4A, PLAUR, CFB, C2</i>
	bta05168:Herpes simplex virus 1 infection	0.0304	<i>ZNF283, ZNF404, ZNF227, ZNF226, ZNF45, ZNF235, ZNF112</i>
	bta05030:Cocaine addiction	0.0305	<i>ATF6B, SLC18A1, SLC6A3</i>

Categoria = categoria da análise funcional; Termo = termos de ontologia gênica; PValor = limite de significância; Genes = identificação dos genes encontrados pela análise funcional.

Quadro 2. Análise funcional dos termos de ontologia gênica para a característica espessura do pelame, considerando o limite de significância $P < 0,05$.

Categoria	Termo	P-valor	Genes
Processos Biológicos	GO:0033693~neurofilament bundle assembly	0.0047	<i>NEFL, NEFM</i>
	GO:0070141~response to UV-A	0.0070	<i>AKT1, EGFR</i>
	GO:0046328~regulation of JNK cascade	0.0233	<i>ULK4, EGFR</i>
	GO:0045737~positive regulation of cyclin-dependent protein serine/threonine kinase activity	0.0416	<i>AKT1, EGFR</i>
	GO:0032094~response to food	0.0439	<i>AKT1, CCK</i>
Componente Celular	GO:0005883~neurofilament	0.0102	<i>NEFL, NEFM</i>
	GO:0005737~cytoplasm	0.0332	<i>SIVA1, UBE2E3, AHNK2, ZBTB42, BTBD6, ARHGAP15, MLF1, RSRC1, MFAP3, HAND1, NAPEPLD,</i>

			<i>AKT1, ADSS1, NUDT14</i>
Função Molecular	GO:0030235~nitric-oxide synthase regulator activity	0.0056	<i>AKT1, EGFR</i>
	GO:0008191~metalloendopeptidase inhibitor activity	0.0333	<i>LXN, RARRES1</i>
Vias metabólicas (KEGG pathway)	bta01522:Endocrine resistance	0.0145	<i>JAG2, AKT1, EGFR</i>
	bta05231:Choline metabolism in cancer	0.0160	<i>DGKB, AKT1, EGFR</i>
	bta05224:Breast cancer	0.0347	<i>JAG2, AKT1, EGFR</i>
	bta04072:Phospholipase D signaling pathway	0.0360	<i>DGKB, AKT1, EGFR</i>

Categoria = categoria da análise funcional; Termo = termos de ontologia gênica; PValor = limite de significância; Genes = identificação dos genes encontrados pela análise funcional.

Quadro 3. Análise funcional dos termos de ontologia gênica para a característica frequência respiratória, considerando o limite de significância $P < 0,05$.

Categoria	Termo	P-valor	Genes
Processos Biológicos	GO:0035102~PRC1 complex	0,0000	<i>CBX8, CBX4, CBX2</i>
Componente Celular	GO:0000792~heterochromatin	0.0240	<i>CBX8, CBX2</i>
Função Molecular	GO:0035064~methylated histone binding	0.0011	<i>CBX8, CBX4, CBX2</i>
	GO:0019899~enzyme binding	0.0075	<i>CBX4, EHHADH, MAP3K13</i>

Categoria = categoria da análise funcional; Termo = termos de ontologia gênica; PValor = limite de significância; Genes = identificação dos genes encontrados pela análise funcional.

Quadro 4. Análise funcional dos termos de ontologia gênica para a característica número de pelos, considerando o limite de significância $P < 0,05$.

Categoria	Termo	P-valor	Genes
Processos Biológicos	GO:0006886~intracellular protein transport	0.010	<i>CD74, MLPH, CLTC, VPS26A, TSNARE1, RAB17, VPS16, SYTL2</i>
	GO:0033674~positive regulation of kinase activity	0.0214	<i>PDGFRB, CD74, CSF1R, FLT4</i>
	GO:0008360~regulation of cell shape	0.0274	<i>CYFIP1, CSF1R, PALMD, MYO10, BRWD1</i>
	GO:0043123~positive regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling	0.0311	<i>CD74, GJA1, CASP8, DDX21, CFLAR</i>
	GO:0019318~hexose metabolic process	0.0454	<i>HKDC1, HK1</i>
	GO:0070374~positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade	0.0469	<i>PDGFRB, CD74, CSF1R, FLT4, CD44</i>
Componente Celular	GO:0005739~mitochondrion	0,0009	<i>CREBZF, CLTC, SYNE2, ESR2, TRAK2, HK1, NIF3L1, TMEM135, GJA1, P4HA1,</i>

			<i>KIFBP, HKDC1, PTRH2, TMEM126A, IDH3B, MTFR1, TMEM126B, METTL9, DLD</i>
	GO:0005769~early endosome	0.0010	<i>GJA1, NSG2, NIPA1, VPS26A, NIPA2, RAB17, TRAK2, VPS16</i>
	GO:0001726~ruffle	0.0167	<i>CYFIP1, MYO10, COBL, FRMD4B</i>
	GO:0035692~macrophage migration inhibitory factor receptor complex	0.0170	<i>CD74, CD44</i>
	GO:0005768~endosome	0.0272	<i>NSG2, DOP1A, CLTC, VPS26A, RAB17, VPS16</i>
	GO:0097342~riposome	0.0337	<i>CASP8, CFLAR</i>
Função Molecular	GO:0005185~neurohypophyseal hormone activity	0.0167	<i>OXT, AVP</i>
	GO:0005184~neuropeptide hormone activity	0.0186	<i>OXT, PRLH, AVP</i>
	GO:0005516~calmodulin binding	0.0254	<i>CAMK2D, SPATA17, MYO10, CAMK2A, KCNN4</i>
	GO:0008865~fructokinase activity	0.0413	<i>HKDC1, HK1</i>
	GO:0019158~mannokinase activity	0.0413	<i>HKDC1, HK1</i>
	GO:0004340~glucokinase activity	0.0413	<i>HKDC1, HK1</i>
Vias metabólicas (KEGG pathway)	bta00524:Neomycin, kanamycin and gentamicin biosynthesis	0.0398	<i>HKDC1, HK1</i>
	bta00500:Starch and sucrose metabolism	0.0412	<i>HKDC1, AGL, HK1</i>

Categoria = categoria da análise funcional; Termo = termos de ontologia gênica; PValor = limite de significância; Genes = identificação dos genes encontrados pela análise funcional.

Quadro 5. Análise funcional dos termos de ontologia gênica para a característica temperatura do pelame, considerando o limite de significância $P < 0,05$.

Categoria	Termo	P-valor	Genes
Processos Biológicos	GO:0030574~collagen catabolic process	0,0000	<i>MMP12, MMP13, MMP1, MMP3</i>
	GO:0030198~extracellular matrix organization	0.0030	<i>MMP12, MMP13, MMP1, MMP3</i>
	GO:0032869~cellular response to insulin stimulus	0.0061	<i>PRKCI, CPEB2, FOXO1</i>
	GO:1902043~positive regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway via death domain receptors	0.0163	<i>SKIL, THBS1</i>
	GO:0071492~cellular response to UV-A	0.0183	<i>MMP1, MMP3</i>
	GO:0007155~cell adhesion	0.0212	<i>CLDN11, VCAN, THBS1, HAPLN1</i>
	GO:2000353~positive regulation of	0.0224	<i>PRKCI, THBS1</i>

	endothelial cell apoptotic process		
Componente Celular	GO:0031012~extracellular matrix	0,0000	<i>MMP12, VCAN, MMP13, MMP1, MMP3, THBS1, HAPLN1</i>
	GO:0005737~cytoplasm	0.0141	<i>RBFOX2, DCUN1D5, KCNIP1, RANBP17, CAVIN4, ARHGEF38, FOXO1, MMP12, GRB14, PPA2, SH3BP4, CPEB2, DACT1</i>
	GO:0005576~extracellular region	0.0445	<i>VCAN, MMP13, MMP1, C1QTNF7, HAPLN1</i>
Função Molecular	GO:0004222~metalloendopeptidase activity	0.0014	<i>MMP12, MMP13, MMP1, MMP3</i>
	GO:0005509~calcium ion binding	0.0056	<i>MMP12, VCAN, MMP13, KCNIP1, EDIL3, THBS1</i>
	GO:0008270~zinc ion binding	0.0088	<i>MMP12, MMP13, MMP1, MMP3, TET2, PHC3</i>
	GO:0005540~hyaluronic acid binding	0.0394	<i>VCAN, HAPLN1</i>
Vias metabólicas (KEGG pathway)	bta04657:IL-17 signaling pathway	0.0103	<i>MMP13, MMP1, MMP3</i>
	bta04015:Rap1 signaling pathway	0.0485	<i>PRKCI, EFNA5, THBS1</i>

Categoria = categoria da análise funcional; Termo = termos de ontologia gênica; PValor = limite de significância; Genes = identificação dos genes encontrados pela análise funcional.

Quadro 6. Análise funcional dos termos de ontologia gênica para a característica temperatura retal, considerando o limite de significância $P < 0,05$.

Categoria	Termo	P-valor	Genes
Processos Biológicos	GO:0006798~polyphosphate catabolic process	0.0029	<i>PRUNE1, BNIP2, BNIPL</i>
	GO:0009404~toxin metabolic process	0.0041	<i>N6AMT1, FMO1, FMO2</i>
	GO:0030574~collagen catabolic process	0.0074	<i>ADAMTS2, CTSK, PRSS2, CTSS</i>
	GO:0006357~regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	0.0147	<i>ZNF793, ZNF197, USP16, FOXE1, ARID4A, LDB2, ZKSCAN7, ZFP30, ZNF529, SALL4, ZNF568, ZNF567, ZNF566, ZNF445, ZNF345, ZNF366, ZNF18, FOXB1, ZNF382, STAT1, FOXJ3, TSC22D2, IRX4, NFATC2, ARNT, GTF2H2, SNF8, ZNF35, ZNF354C, ZNF652</i>
	GO:0098703~calcium ion import across plasma membrane	0.0167	<i>TRPV6, TRPV4, TRPV5</i>

	GO:0003333~amino acid transmembrane transport	0.0271	<i>SLC36A1, SLC36A2, SLC38A10</i>
	GO:0007283~spermatogenesis	0.0388	<i>ADAMTS2, IFTAP, STRBP, MEI4, DNMT3A, FOXJ3, ARID4A, HORMAD1</i>
	GO:0045453~bone resorption	0.0394	<i>CTSK, TRAF6, LRRK1</i>
	GO:0071222~cellular response to lipopolysaccharide	0.0424	<i>SELENOS, TNFSF4, TRAF6, STAP1, PLAA</i>
	GO:0002331~pre-B cell allelic exclusion	0.0425	<i>RAG2, RAG1</i>
	GO:0048627~myoblast development	0.0425	<i>MEGF10, SDC1</i>
Componente Celular	GO:0016327~apicolateral plasma membrane	0,0008	<i>CRB2, OCLN, CDH2, CLDN8</i>
	GO:0005634~nucleus	0.0017	<i>N6AMT1, GABPB2, FOXE1, ARID4A, LDB2, UBE2Z, SOBP, LBH, SCML4, ZFP30, ZNF529, SALL4, ZNF568, ANXA9, HORMAD1, ZNF567, RAG2, ZNF445, YAF2, ZNF366, RAG1, ZNF18, SERF1A, NCBP1, STRBP, DNMT3A, ARNT, PAWR, MMS22L, PSMA3, TRAF6, PLAA, ERH, CERS2, ZNF793, EXD2, ZNF197, USP16, UBA6, PRUNE1, CENPC, FBXL21, IFT74, COMMD9, ZKSCAN7, PPCS, IRAK2, SMN2, IGF2BP1, ZNF345, PDLIM4, FOXB1, SETDB1, STAT1, FOXJ3, IRX4, NFATC2, NAP1L1, GTF2H2, ZNF35, SMAD5, CPEB1, NPLOC4, ANP32B, YPEL5, CPEB2, ZNF354C, BNIPL</i>
	GO:0016323~basolateral plasma membrane	0.0087	<i>CDH2, MARVELD2, LRRC7, CLDN8, ATP2B1, EZR, NAIP</i>
	GO:0034704~calcium channel complex	0.0121	<i>TRPV6, TRPV5, AKAP6</i>
	GO:0009986~cell surface	0.0133	<i>EPHB6, TNFSF18, SPARC, CDH2, CLSTN2, TNFSF4, SDC1, ZPLD1, ANXA9, TMPRSS11F, SLC6A3</i>
	GO:0048471~perinuclear region of cytoplasm	0.0156	<i>TRAF6, VPS54, AKAP6, ANP32B, SNF8, EZR, ZNF35, PDLIM4, ATP9A, ANKRD13A, PUM2, RASGRP3</i>

GO:0045202~synapse	0.0175	<i>SDK1, CPEB1, PSMA3, DTNB, PLAA, HTR1B, NMNAT2, ANXA9, CPEB2, GABRG3</i>
GO:0015629~actin cytoskeleton	0.0184	<i>PPP1R12A, ABLIM2, AFAP1, PAWR, FSCN2, EZR, BAIAP2</i>
GO:0016324~apical plasma membrane	0.0205	<i>CRB2, SLC22A4, OCLN, CDH2, MARVELD2, CTSK, TRPV5, EZR</i>
GO:0097519~DNA recombinase complex	0.0241	<i>RAG2, RAG1</i>
GO:0005737~cytoplasm	0.0255	<i>GLTP, LRRK1, SIPA1L3, KIF15, TCHP, LBH, CDH2, ANXA9, ANKRD13A, PRKG1, PPP1R12A, STRBP, DNMT3A, ARNT, PAWR, FRMD4A, DUSP6, ZAR1, DNMT3, PSMA3, LRRC7, TRAF6, PLAA, PIK3C3, FSCN2, DOCK1, NAIP, CRB2, EXD2, UBA6, PRUNE1, TULP4, SLAIN2, PRRC1, PPCS, IRAK2, SMN2, IGF2BP1, BNIP2, CCT8, RIMKLA, PDLIM4, SETDB1, DTNB, STAT1, HTR1B, NAP1L1, BAIAP2, SMAD5, PUM2, RSPH3, CAPN13, CPEB1, APBA1, ANP32B, YPEL5, CPEB2, ACTR10, BNIPL</i>
GO:0005923~bicellular tight junction	0.0297	<i>OCLN, MARVELD2, CLDN8, FRMD4A, TJP2</i>
GO:0005829~cytosol	0.0467	<i>GLTP, MINDY1, DENND1A, LRRK1, DIS3L, LECT2, LTN1, ARID4A, SLAIN2, UBE2Z, LCLAT1, OASL, FBXL21, COMMD9, SMN2, IGF2BP1, VPS54, PDSS2, ANXA9, NANS, YAF2, PRKG1, FAAP100, SERF1A, PPP1R12A, IFTAP, NCBP1, GOLPH3L, PRRC2C, AFAP1, NFATC2, NMNAT2, SNF8, BAIAP2, SMAD5, ATOX1, DUSP6, PUM2, MLLT11, MMS22L, P4HA2, TRAF6, EZR, DOCK1, BNIPL</i>
GO:0061689~tricellular tight	0.0477	<i>MARVELD2, SIPA1L3</i>

	junction		
Função Molecular	GO:0004499~N,N-dimethylaniline monooxygenase activity	0,0000	<i>FMO1, FMO2, FMO3, FMO4</i>
	GO:0000978~RNA polymerase II core promoter proximal region sequence-specific DNA binding	0.0017	<i>ZNF793, ZNF197, FOXE1, ZKSCAN7, ZFP30, ZNF529, SALL4, ZNF502, ZNF568, ZNF567, ZNF445, ZNF345, ZNF366, ZNF18, FOXB1, ZNF382, STAT1, FOXJ3, DNMT3A, IRX4, NFATC2, ARNT, SMAD5, ZNF354C, ZNF652</i>
	GO:0004309~exopolyphosphatase activity	0.0021	<i>PRUNE1, BNIP2, BNIPL</i>
	GO:0046872~metal ion binding	0.0027	<i>ZNF197, TIMM9, LECT2, PRUNE1, XPA, SOBP, SLC6A3, ABLIM2, ZFP30, ZNF529, ZNF568, ZNF567, ZNF566, ZNF445, RAG2, RIMKLA, PDLIM4, PDE8A, YAF2, ZNF345, ZNF18, GIT2, ZNF382, DNMT3A, CADPS, ATP2B1, SMAD5, ATOX1, PHOSPHO1, CPEB1, NPLOC4, KEL, YPEL5</i>
	GO:0050661~NADP binding	0.0061	<i>FMO1, FMO2, FMO3, FMO4</i>
	GO:0015171~amino acid transmembrane transporter activity	0.0108	<i>SLC36A1, SLC22A4, SLC36A2, SLC38A10</i>
	GO:0000981~RNA polymerase II transcription factor activity, sequence-specific DNA binding	0.0132	<i>ZNF793, FOXB1, ZNF18, ZNF197, FOXE1, STAT1, FOXJ3, IRX4, NFATC2, ARNT, ZNF35, SMAD5, ZKSCAN7, ZFP30, ZNF529, SALL4, ZNF568, ZNF502, ZNF567, ZNF566, ZNF354C</i>
	GO:0005216~ion channel activity	0.0157	<i>TRPV6, TRPV4, TRPV5</i>
	GO:0004497~monooxygenase activity	0.0182	<i>FMO1, FMO2, FMO3, FMO4</i>
	GO:0005262~calcium channel activity	0.0192	<i>TRPV6, TRPV4, TRPV5, ANXA9</i>
	GO:0005518~collagen binding	0.0192	<i>SPARC, CTSK, TGFBI, CTSS</i>
Função Molecular	GO:0004252~serine-type endopeptidase activity	0.0302	<i>TMPRSS11BNL, TMPRSS11A, PRSS58, TMPRSS11E, TMPRSS11F, PRSS2, TMPRSS11D</i>
	GO:0003700~transcription factor activity, sequence-specific DNA	0.0308	<i>ZNF382, STAT1, FOXJ3, ARNT, NFATC2, ZNF345,</i>

	binding		<i>ZNF652, ZNF366</i>
	GO:0003730~mRNA 3'-UTR binding	0.0333	<i>CPEB1, IGF2BP1, CPEB2, PUM2</i>
	GO:0032813~tumor necrosis factor receptor superfamily binding	0.0359	<i>TNFSF18, TNFSF4</i>
	GO:0005280~hydrogen:amino acid symporter activity	0.0359	<i>SLC36A1, SLC36A2</i>
	GO:0050660~flavin adenine dinucleotide binding	0.0363	<i>FMO1, FMO2, FMO3, FMO4</i>
	GO:0016462~pyrophosphatase activity	0.0476	<i>PHOSPHO1, PRUNE1</i>
Vias metabólicas (KEGG pathway)	bta05135:Yersinia infection	0.0218	<i>GIT2, MAP2K4, TRAF6, NFATC2, BAIAP2, DOCK1, ACTG1</i>

Categoria = categoria da análise funcional; Termo = termos de ontologia gênica; PValor = limite de significância; Genes = identificação dos genes encontrados pela análise funcional.